

Aus dem Institut für Neuropathologie der
Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. J. Cervòs-Navarro

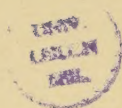
**Experimentelle Schädigung der Substantia nigra
als Modell des Morbus Parkinson.**

Befunde nach lokaler Applikation des Antimetaboliten
6-AN in die Substantia nigra von Ratten im Vergleich
zu systemischer Applikation

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Matthias Stellbaum
aus Berlin

1983



Aus dem Institut für Neuropathologie der
Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof.Dr.J.Cervós-Navarro

Experimentelle Schädigung der Substantia nigra
als Modell des Morbus Parkinson.
Befunde nach lokaler Applikation des Antimeta-
boliten 6-AN in die Substantia nigra von Ratten
im Vergleich zu systemischer Applikation

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Matthias Stellbaum
aus Berlin

1.Referent: Prof.Dr.J.Cervòs-Navarro

2.Referent: Prof.Dr.V.Schneider

Promoviert am: 9.5.1983

Für meine Mutter

1.	Einleitung	1
2.	Die Kindheit	2
3.	Die Jugend	3
4.	Die Ehe	4
5.	Die Eltern	5
6.	Die Kinder	6
7.	Die Freunde	7
8.	Die Feinde	8
9.	Die Tugenden	9
10.	Die Laster	10
11.	Die Tugend der Gerechtigkeit	11
12.	Die Tugend der Tapferkeit	12
13.	Die Tugend der Mäßigkeit	13
14.	Die Tugend der Frömmigkeit	14
15.	Die Tugend der Wissenschaft	15
16.	Die Tugend der Kunst	16
17.	Die Tugend der Arbeit	17
18.	Die Tugend der Liebe	18
19.	Die Tugend der Gerechtigkeit	19
20.	Die Tugend der Tapferkeit	20
21.	Die Tugend der Mäßigkeit	21
22.	Die Tugend der Frömmigkeit	22
23.	Die Tugend der Wissenschaft	23
24.	Die Tugend der Kunst	24
25.	Die Tugend der Arbeit	25
26.	Die Tugend der Liebe	26
27.	Die Tugend der Gerechtigkeit	27
28.	Die Tugend der Tapferkeit	28
29.	Die Tugend der Mäßigkeit	29
30.	Die Tugend der Frömmigkeit	30
31.	Die Tugend der Wissenschaft	31
32.	Die Tugend der Kunst	32
33.	Die Tugend der Arbeit	33
34.	Die Tugend der Liebe	34
35.	Die Tugend der Gerechtigkeit	35
36.	Die Tugend der Tapferkeit	36
37.	Die Tugend der Mäßigkeit	37
38.	Die Tugend der Frömmigkeit	38
39.	Die Tugend der Wissenschaft	39
40.	Die Tugend der Kunst	40
41.	Die Tugend der Arbeit	41
42.	Die Tugend der Liebe	42
43.	Die Tugend der Gerechtigkeit	43
44.	Die Tugend der Tapferkeit	44
45.	Die Tugend der Mäßigkeit	45
46.	Die Tugend der Frömmigkeit	46
47.	Die Tugend der Wissenschaft	47
48.	Die Tugend der Kunst	48
49.	Die Tugend der Arbeit	49
50.	Die Tugend der Liebe	50
51.	Die Tugend der Gerechtigkeit	51
52.	Die Tugend der Tapferkeit	52
53.	Die Tugend der Mäßigkeit	53
54.	Die Tugend der Frömmigkeit	54
55.	Die Tugend der Wissenschaft	55
56.	Die Tugend der Kunst	56
57.	Die Tugend der Arbeit	57
58.	Die Tugend der Liebe	58
59.	Die Tugend der Gerechtigkeit	59
60.	Die Tugend der Tapferkeit	60
61.	Die Tugend der Mäßigkeit	61
62.	Die Tugend der Frömmigkeit	62
63.	Die Tugend der Wissenschaft	63
64.	Die Tugend der Kunst	64
65.	Die Tugend der Arbeit	65
66.	Die Tugend der Liebe	66
67.	Die Tugend der Gerechtigkeit	67
68.	Die Tugend der Tapferkeit	68
69.	Die Tugend der Mäßigkeit	69
70.	Die Tugend der Frömmigkeit	70
71.	Die Tugend der Wissenschaft	71
72.	Die Tugend der Kunst	72
73.	Die Tugend der Arbeit	73
74.	Die Tugend der Liebe	74
75.	Die Tugend der Gerechtigkeit	75
76.	Die Tugend der Tapferkeit	76
77.	Die Tugend der Mäßigkeit	77
78.	Die Tugend der Frömmigkeit	78
79.	Die Tugend der Wissenschaft	79
80.	Die Tugend der Kunst	80
81.	Die Tugend der Arbeit	81
82.	Die Tugend der Liebe	82
83.	Die Tugend der Gerechtigkeit	83
84.	Die Tugend der Tapferkeit	84
85.	Die Tugend der Mäßigkeit	85
86.	Die Tugend der Frömmigkeit	86
87.	Die Tugend der Wissenschaft	87
88.	Die Tugend der Kunst	88
89.	Die Tugend der Arbeit	89
90.	Die Tugend der Liebe	90
91.	Die Tugend der Gerechtigkeit	91
92.	Die Tugend der Tapferkeit	92
93.	Die Tugend der Mäßigkeit	93
94.	Die Tugend der Frömmigkeit	94
95.	Die Tugend der Wissenschaft	95
96.	Die Tugend der Kunst	96
97.	Die Tugend der Arbeit	97
98.	Die Tugend der Liebe	98
99.	Die Tugend der Gerechtigkeit	99
100.	Die Tugend der Tapferkeit	100



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

1.	<u>Einleitung</u>	4
2.	<u>Klinik des Morbus Parkinson</u>	5
2.1.	Akinese	5
2.2.	Rigor	5
2.3.	Tremor	6
3.	<u>Pathophysiologie des Parkinsonismus</u>	8
4.	<u>Pathophysiologie der 6-AN Intoxikation</u>	10
5.	<u>Methodik und Material</u>	16
5.1.	Anatomische Vorbemerkungen	16
5.2.	Versuchstiere	20
5.3.	Operationstechnik	20
5.4.	Fixierung und histologische Technik	21
6.	<u>Klinische Befunde</u>	24
6.1.	Tiere mit systemischer Applikation	24
6.2.	Tiere mit lokaler Applikation	25
6.3.	Kontrolltiere	26
7.	<u>Licht-und Elektronenmikroskopische Befunde</u>	27
7.1.	Injektion von physiologischer Kochsalz- lösung intranigral	27
7.2.	Injektion von 6-AN intranigral	27
7.3.	Injektion von 6-AN intraperitoneal (systemisch)	28
8.	<u>Abbildungen</u>	30
8.1.	Lichtmikroskopische Abbildungen	30
8.2.	Elektronenmikroskopische Abbildungen	56
9.	<u>Diskussion</u>	72
10.	<u>Zusammenfassung</u>	80
11.	<u>Literaturverzeichnis</u>	82
12.	<u>Lebenslauf</u>	91

1. Einleitung

Der Antimetabolit 6-Aminonicotinamid erzeugt bei systemischer Applikation bei Ratten eine disseminierte Enzephalomyelopathie mit langanhaltender Parkinson-ähnlicher Muskelrigidität.

Die klinischen und elektrophysiologischen Befunde entsprechen im Prinzip den nach Applikation von Reserpin auftretenden Parkinson-ähnlichen Symptomen, die aber im Gegensatz zu den durch 6-AN hervorgerufenen Störungen reversibel sind und nur wenige Stunden anhalten. Pharmakologische Ergebnisse sprechen dafür, daß der Antimetabolit 6-AN bei systemischer Applikation eine Parkinson-ähnliche Neuropathie erzeugt.

Bei direkter 6-AN Applikation in die Substantia nigra von Ratten treten ebenfalls Parkinson-ähnliche Symptome auf.

In dieser Arbeit werden die morphologischen Schädigungen der Substantia nigra bei systemischer und lokaler 6-AN Applikation verglichen.

2. Klink des Morbus Parkinson beim Menschen

Das Parkinson-Syndrom ist die häufigste extrapyramidale Störung.

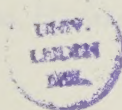
Es besteht aus folgenden 3 Hauptsymptomen:

1. Akinese
2. Rigor
3. Tremor

Die Symptome Akinese und Rigor sind obligat, der Tremor tritt dagegen nur in etwa 80% der Fälle auf.

2.1 Als Akinese bezeichnet man eine motorische Gebundenheit, die nicht auf einer Lähmung beruht. Der Parkinsonkranke ist schon an seiner Haltung und dem Fehlen von Mitbewegungen und mimischer Starre zu erkennen. Der Kranke nimmt beim Stehen und Gehen eine charakteristische Stellung ein, Hals und Rumpf werden nach vorn gebeugt und es kommt zu einer starken Kyphosierung der Wirbelsäule; die Haltung gleicht derjenigen, der am Morbus Bechterew Erkrankten. Die Extremitäten werden leicht nach innen rotiert gehalten, beim Gehen fehlt die Mitbewegung der Arme. Die Arme werden in den Ellenbogengelenken gebeugt, die Finger sind ebenfalls gebeugt. Typisch für den Parkinsonkranke ist, daß diese Haltung fast immer beibehalten wird, jede Änderung kostet den Kranken eine große Kraftanstrengung. Die Beibehaltung der Lage ist vom Rigor unabhängig, sie wird durch gesteigerte Fixationsreflexe verursacht.

2.2. Der Rigor ist eine Erhöhung des Muskeltonus, die sich von einer spastischen Tonussteigerung charakteristisch unterscheidet. Der Rigor setzt einer passiven Bewegung einen wächsernen Widerstand entgegen, der während der ganzen Bewegung



vorhanden und gleich stark ist. Bei der passiven Bewegung treten ruckartige Widerstandsänderungen auf, das sogenannte Zahnradphänomen. Ein Rigor kann nicht durch sensible Reize, wie etwa eine spastische Tonuserhöhung, gelöst werden. Die Beuger und Strecker sind gleichermaßen betroffen. Der Rigor kann durch emotionale Momente und die Intention zu einer Willkürbewegung erheblich gesteigert werden. In den willkürlich bewegten Muskeln nimmt der Rigor ab, während er in den nicht innervierten Gliedern ansteigt.

- 2.3. Der Tremor ist zwar das auffälligste Symptom des Parkinsonismus, aber nicht obligat. Der Tremor ist nur bei näherer Kennzeichnung diagnostisch verwertbar. Bei sehr verschiedenen Krankheiten gibt es einen Tremor, sogar verschiedene physiologische Tremorformen. Unter den pathologischen Tremorformen müssen drei voneinander unterschieden werden: 1. der Ruhetremor, 2. der statische oder Haltungstremor, 3. der Intentionstremor. Das Zittern, welches nur bei Willkür- und Zielbewegungen auftritt, ist am leichtesten von den anderen zu unterscheiden, es ist ein Symptom einer Schädigung des Kleinhirns oder der von ihm ausgehenden Bahnen. Extrapyramidalen Erkrankungen im engeren Sinne kommt der Intentionstremor nicht zu. Der statische Tremor tritt nur in Erscheinung bei aktiver Aufrechterhaltung bestimmter Stellungen, er hat also eine statische Innervation zur Voraussetzung. Statischer Tremor kommt sowohl bei Störungen der Kleinhirnsysteme als auch bei Erkrankungen extrapyramidalen Systems im engeren Sinne vor. Der Ruhetremor dagegen besteht auch, ohne daß der Patient sich bewegt, oder eine Stellung willkürlich einhält, oder solches beabsichtigt.

Er ist also unabhängig von einer willkürlichen Innervation gleich welcher Art. Das Ruhezittern ist für extrapyramidale Erkrankungen charakteristisch. Die Feststellung eines Ruhezitterns berechtigt allein aber noch nicht zur Diagnose eines Parkinsonismus; dazu sind immer noch andere Symptome, insbesondere Rigor, Akinese und Haltungsanomalien erforderlich.

3. Pathophysiologie des Parkinsonismus

Pathologisch-anatomisch findet man bei allen Formen des Parkinsonismus einen massiven Zelluntergang in der Pars compacta der Substantia nigra und biochemisch eine hochgradige Verarmung der Substantia nigra und des Striatums an Dopamin. Die Veränderung entspricht der mehr oder weniger vollständigen Zerstörung der dopaminergischen nigro-strialen Bahn. Das Resultat ist eine Störung des dopamin-cholinergischen Gleichgewichtes. Der Dopaminmangel des Striatum und das damit verbundene Überwiegen des cholinergischen Systems bilden den spezifischen biochemischen Defekt des Parkinson-Syndroms verschiedener Ätiologie.

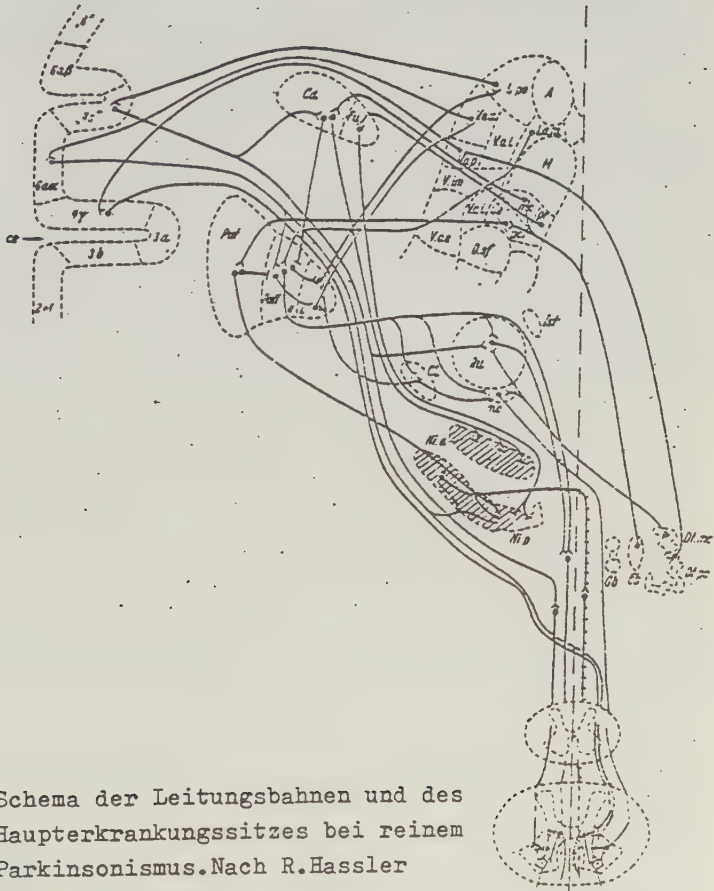
Die Substantia nigra ist ein motorisch wirksamer Kern, dessen einzelne Zellgruppen von vielen Feldern der Großhirnrinde mit anregenden Fasern und von entsprechenden Abschnitten des Striatum mit hemmenden Fasern versorgt werden.

Die Akinesie, den Ausfall an Spontan- und Mitbewegungen, kann man daher so erklären, daß die corticalen Anregungen zu nicht beabsichtigten Bewegungen zwar noch zur Substantia nigra ausgesandt werden, aber infolge ihres Ausfalls nicht mehr den Vorderhornzellen übertragen werden können.

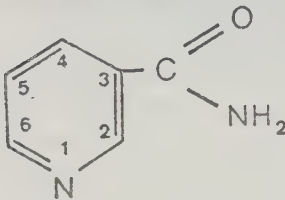
Dem Parkinson-Rigor liegt eine gesteigerte Aktivität der α -Motoneurone und ein verminderter Tonus des dynamischen γ -Systems zugrunde.

Der Tremor, ein häufiges, wenn auch nicht obligates Symptom, wird auch auf eine Schädigung der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra zurückgeführt. Rhythmische Impulse, die ihren Ursprung im motorischen und prämotorischen Cortex nehmen und über die Pyramidenbahnen verlaufen, facilitieren und hemmen alternierend die α -Motoneurone der Agonisten und ihrer

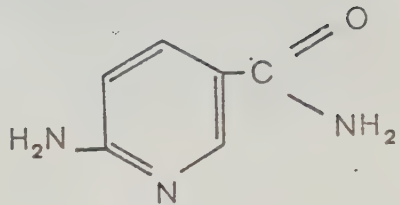
Antagonisten. Schrittmacherneurone hat man vor allem im Nucleus ventro-oralis-anterior des Thalamus identifiziert. Beim Dopaminmangel-Syndrom werden sie abnorm faziliert und synchronisiert und treiben den motorischen Cortex zu rhythmischen Entladungen an.



4. Pathophysiologie der 6 AN Intoxikation



Nicotinamid



6-Aminonicotinamid

Durch Applikation des Antimetaboliten 6-Aminonicotinsäureamid kommt es in den Zellen des Zentralnervensystems zur Bildung abnorm strukturierter Nucleotide. Durch die mangelnde Spezifität der Glukohydrolase des endoplasmatischen Retikulums werden aus NAD und NADP durch Austauschreaktion von 6-AN gegen Nikotinsäureamid abnorm strukturierte Nucleotide gebildet. 6-Aminonikotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat ist ein sehr wirksamer Hemmstoff der 6-Phosphoglukonat-Dehydrogenase, der eine Blockade des Pentose-Phosphatweges mit Akkumulation von 6-Phosphoglukonat bewirkt. Dies hat eine Funktionsstörung der Phosphoglucoseisomerase zur Folge, die eine Schlüsselstellung im Embden-Meyerhof-Weg einnimmt.

Als Ausdruck der herabgesetzten Glucoseutilisation findet man einen Abfall der Konzentration von Pyruvat und Lactat in der Zelle. Lange et al. betonen in diesem Zusammenhang den prinzipiellen Unterschied der 6-AN Wirkung zu hypoxischen und ischämischen Zuständen, bei denen es gerade zur Anhäufung von Lactat kommt.

Durch die Blockierung des Pentose-Phosphat-Zyklus wird offenbar auch die RNS-Synthese des Zellkernes

entscheidend beeinträchtigt, wie die Versuche von Herken et al. 1969 mit markierter Glucose ergeben haben.

Zu erwähnen bleiben noch die Befunde von Baethmann et al., die das Hirnoedem unter 6-AN untersucht und Hinweise für die Störung aktiver Transportmechanismen gefunden haben. Es ist zu erwarten, daß die Neuroglia in der Pathogenese der Läsionen eine zentrale Stellung einnimmt.

Bei dem 6-AN Modell besteht eine enge zeitliche Beziehung zwischen der Synthese der unphysiologischen Pyridinnucleotide und der Manifestation des Vergiftungsbildes, weiterhin eine topographische Übereinstimmung von nachgewiesener Stoffwechselstörung und morphologischer Läsion.

Wie komplex die Verhältnisse sind, zeigt jedoch die völlig differente Neurotoxizität von 3-Acetylpyridin, einem weiteren Antimetaboliten des Nicotinsäureamids (Schneider und Coper, Lierse 1965, Denk u.a. 1968 Goldblatt 1969). Die Nicotinamid-Analoga imitieren auch keineswegs einen Nikotinsäuremangel in Form der Pellagra. Weiterhin sind andere Substanzen wie das 4-Acetylpyridin, das 5-Fluornicotinamid oder das Isonicotinsäurehydrazid, die in vitro ebenfalls zu NAD(P)-Analogen synthetisiert werden können, nicht oder vergleichsweise wesentlich weniger toxisch (Coper).

Die Bedeutung der Neuroglia bei der Gewebsnekrose
Bei der 6-AN Intoxikation kommt es zu einer inkompletten Nekrose mit Glia- und Gefäßproliferation bei teilweiser Erhaltung des Neuron. Astroglia und Oligodendroglia zeigen zur Prozeßintensität parallel verlaufende regressive Veränderungen. Der Untergang der Astroglia im Zentrum der geschädigten Grisea entspricht dem Eintritt der geweblichen Desintegration, der Nekrose. Die bei der 6-AN Intoxikation zu beobachtende Gewebsauflockerung und der Gliazellhydrops legen einen Vergleich mit zahlreichen Formen des Status spongiosus nahe.

Spielmeyer (1922) hatte den Begriff angesichts des Erscheinungsbildes der funikulären Myelose geprägt und darunter Lückenherde verstanden, in denen nervöses Gewebe rasch zerfällt, und die gliös nicht gedeckt werden können. Der Bedeutungswandel dieses Begriffes, der jetzt als eine unverbindliche Formel für eine Reihe weiterer feinzystischer Lückenbildungen in weißer und grauer Substanz verwandt wird, sollte bedacht werden. Seitelberger (1967) hat bei dem Versuch einer Systematisierung den Status spongiosus als Partialnekrose von Perikaryen und Fortsätzen charakterisiert. Der Status spongiosus wird bei einer Reihe von Modellintoxikationen gefunden.

Isoniazid ruft bei Jungenten eine feinwabige Auflockerung in der ventrikelnahen weißen Substanz, im Marklager und auch in der retikulären Formation des verlängerten Markes hervor. (Kreutzberg/Carlton). Es handelt sich im wesentlichen um eine extreme Astrozytenschwellung mit Bildung zytoplasmatischer Vakuolen und Kernruptur. Die Mikrozysten scheinen durch Konfluieren solcher Vakuolen zu entstehen. Lampert und Scholet sowie Ule (1969) fanden elektronenmikroskopisch allerdings keine so auffallenden Veränderungen der gliösen Perikaryen, sondern überwiegend eine z.T. intralamellär erfolgende hydro-pische Auftreibung der Markscheiden.

Kolkman und Okpara beschrieben nach Natriumazidintoxikation elektronenmikroskopisch vor allem Schwellungen von Dendriten und astrozytären Fortsätzen, daneben auch Auftreibungen von Markscheiden. Dendritenschwellung und Hydrops von Astrozytenfortsätzen können als relativ unspezifische Veränderungen angesehen werden.

Die häufige Alteration der Markscheiden wirft die Frage nach der Beteiligung der Oligodendroglia bei solchen Intoxikationsmodellen auf. Bei der Oedemnekrose des Hemisphärenmarkes (Jakob 1940) und ähnlichen Leukoencephalopathien (nach CO, HCN) oder bei den Leukodystrophien kommt der Schädigung bzw. der endogenen Insuffizienz der Oligodendroglia eine zentrale Bedeutung zu.

Eine nahezu selektive Schädigung der Oligodendroglia wird nach Methionin-Sulfoximin (Harris 1964) gefunden. Es findet sich im sensomotorischen Cortex eine herdförmige Gewebsauflockerung, der elektronenmikroskopisch hochgradig oedematisierte Oligodendrogliazellen entsprechen. Die Beteiligung der Astroglia und der Neurone ist gering.

Ule (1969) beobachtete bei der Maus hingegen neben dem Oedem der Astroglia und der gelegentlichen Vakuolisierung der Oligodendroglia auch neuronale Veränderungen in Form einer extremen Schwellung der perinukleären Zisterne.

Die akute Schwellung des Zytoplasma oft verbunden mit Pyknose und Deformierung des Kerns wird bei einer Reihe von Erkrankungen bzw. experimentell gesetzten Läsionen gesehen. Darüber hinaus muß angenommen werden, daß sich die Oligodendroglia-Schwellung auch agonal oder sogar postmortal entwickeln kann (Cone, Hager, Luse)

Frühere lichtmikroskopische Befunde lassen Einzelheiten über Schwellung bzw. die Vakuolisierung nicht erkennen. Schneiders Befunde nach 6-AN Intoxikation zeigen die besondere Neigung des granulären endoplasmatischen Retikulums und der perinukleären Zisterne zur Dilatation und Vakuolisierung.

Gegen die Möglichkeit postmortalen Veränderungen sprechen folgende von Schneider angeführten Punkte:

1. die Anwendung der optimalen Fixierungsmethode durch Perfusion
2. die kontinuierliche Oligodendroglia Veränderung im zeitlichen Ablauf der 6 AN-Intoxikation
3. die prinzipiell gleichartige Veränderung der Astroglia
4. die relativ gute Erhaltung des Neuron
5. die gute Erhaltung der Oligodendroglia bei dem Ischaemiemodell

Die Analyse der 6-AN Intoxikation hat auch die fortschreitende Nekrobiose der Astroglia und die parallel dazu sich entwickelnde Gewebsdesintegration gezeigt. Wie bei der O^ligodendroglia beginnt die Alteration mit Zerfall, Vakuolisierung, Dilatation von granulärem endoplasmatischem Retikulum und perinukleärer Zisterne. Die sich anschließenden Veränderungen von Zytoplasma und Kern sind zunächst eindrucksvoller als die der Fortsätze. Dennoch ist der gesamte Astrozyt betroffen, und die Schwellung der Fortsätze trägt zu dem Eindruck der spongiösen Gewebsauflockerung im pränekrotischen Stadium bei.

Die Frage nach den funktionellen Konsequenzen der Nekrose der astrozytären Füllmasse (Wolff 1965) läßt sich weitgehend von der Orthologie bzw. der hochgradigen Vulnerabilität der astrozytären Matrix her beantworten. Guillery et al. haben die sich aus der Gewebekultur entwickelnden engen morphologischen und funktionellen Beziehungen zwischen Glia und Neuron bzw. dessen aussprossenden Fortsätzen betont. Vieles spricht dafür, daß die Reagibilität und Empfindlichkeit dieses Gliazelltyps den Ablauf vieler pathologischer Prozesse im ZNS entscheidend mitbestimmt.

Bei der Herstellung von gereinigten Zellfraktionen(Raine et al.) erweist sich der Astrozyt als der am empfindlichsten reagierende und für artefizielle Veränderungen anfälligste Zelltyp.

5. Material und Methodik

5.1. Anatomische Vorbemerkungen

Die folgenden Abbildungen zeigen die Schnittebene durch das Rattengehirn, in der die lichtmikroskopischen und die elektronenmikroskopischen Untersuchungen durchgeführt wurden.

Diese Ebene liegt vollständig im mesencephalen Tegmentumabschnitt. Der Ventrikelraum hat sich zum Aquaeduct verengt.

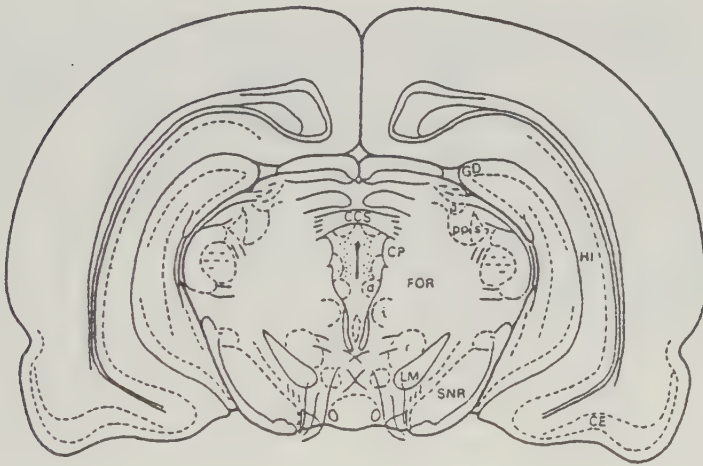


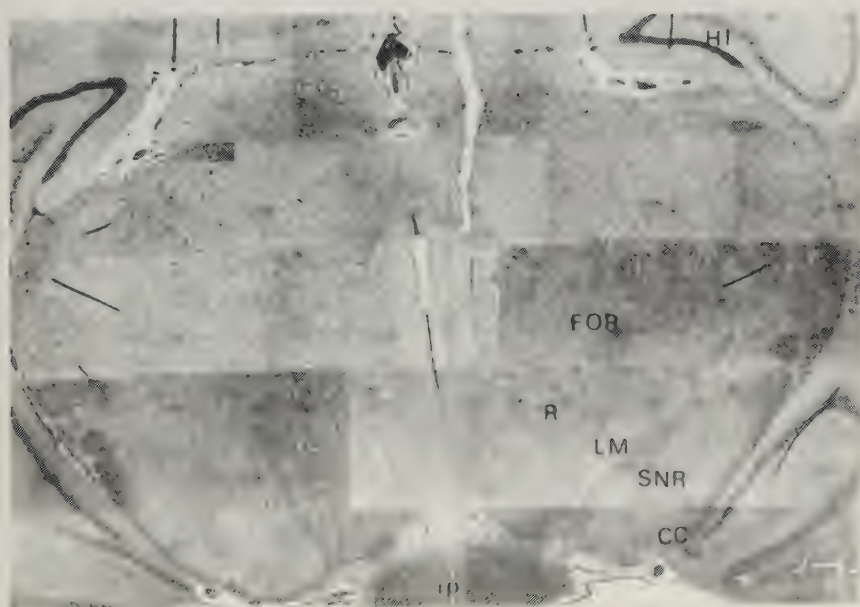
Abb.1 Übersicht Hirnstamm der Ratte

FOR	Formatio reticularis
LM	Lemniscus medialis
SNR	Substantia nigra
CP	Commissura posterior
HI	Hippocampus
ip	Nucleus interpeduncularis
CC	Crus cerebri
R	Nucleus ruber

Abb. 1a Ratte mit systemischer 6-AN Gabe. Vergr. 1:20

Übersicht über Hirnstamm und Hippocampusregion in Höhe der Substantia nigra zur anatomischen Orientierung. Es sind entsprechend Abb. 1 folgende Strukturen zu erkennen:

FOR	Formatio reticularis
R	Nukleus ruber
LM	Lemniscus medialis
SNR	Substantia nigra
CC	Crus cerebri
HI	Hippocampus
ip	Nukleus interpeduncularis



1

Auf dem Querschnitt sind folgende zur Orientierung wichtigen Strukturen zu erkennen:

Aquaeductus cerebri,Formatio reticularis,Nucleus ruber,Lemniscusmedialis,Substantia nigra,und der Nucleus interpeduncularis und das Crus cerebri.

Substantia nigra

Diese Zellgruppe,dieman als breites Band im ventro-lateralen Abschnitt des mesencephalen Tegmentums findet,kann in einen Nucleus substantiae nigrae compactus und in einen Nucleus substantiae nigrae reticularis geteilt werden.Die Grenze zwischen beiden verläuft in der Längsachse der Kerngruppe.Caudal beginnt die Substantia nigra etwa in der gleichen Höhe wie der Nucleus ruber.Sie gewinnt dann rasch an Umfang und reicht oral über die Ausdehnung des Nucleus ruber hinaus.

Der kompakte Kern liegt dorsomedial vom retikulären Kern und grenzt medial an den Nucleus cuneiformis,dorsal reicht er bis zum Corpus geniculatum mediale.Er setzt sich aus mittelgroßen,enggelagerten,vorwiegend schlanken multipolarem Zellen zusammen.Diese Zellen sind mit ihrer Längsachse von ventromedial nach dorso-lateral gerichtet.Das Cytoplasma umsäumt nicht immer deutlich den großen Zellkern.Die Nissl-Substanz bildet in wechselndem Maß grobe Schollen und an den Zellpolen kappenartige Auflagerungen.Die Zellen sind zum Teil reich an Tigroid und dann recht dunkel dargestellt.Melanin ist nicht nachweisbar.

Der reticuläre Teil der Substantia nigra weist ähnliche Zellen auf.Sie sind aber sehr locker über das Kerngebiet verstreut und lassen keine bestimmte Anordnung erkennen.Auch hier sind die Zellen pigmentfrei.

5.2. Versuchstiere

Es wurden Wistar Ratten mit einem Gewicht von 180-230 g verwandt. Das Alter der Ratten betrug 3 Monate.

Es wurden folgende Gruppen von Ratten untersucht:

1. Gruppe 4 Ratten, bei denen beiderseits ein Einstich mit Stahlkanülen in die Substantia nigra ohne Injektion erfolgte
2. Gruppe 6 Ratten, bei denen beiderseits nach Einstich in die Substantia nigra je Seite 3,1 physiologische Kochsalzlösung injiziert wurden
3. Gruppe 23 Ratten, bei denen beiderseits nach Einstich in die Substantia nigra je Seite 20 µg 6-AN in einem Volumen von 3,1 injiziert wurden
4. Gruppe 3 Ratten, bei denen nach beiderseitigem Einstich in die Substantia nigra in eine Seite 20 µg 6-AN und in die andere Seite 3,1 physiologische Kochsalzlösung injiziert wurden.
5. Gruppe 4 Ratten, bei denen jeweils 6-AN in einer Dosis von 10 mg/kg intraperitoneal injiziert wurden

Der Einstich der Stahlkanülen in die Substantia nigra der Ratten erfolgte bei mit Nembutal narkotisierten Tieren (Dosis 60mg/kg) mit dem Gerät für stereotaktische Operationen am Rattengehirn der Firma David Kopf Instruments.

Die Koordinaten für den Einstich sind dem Atlas von Klippel-König entnommen.

Die Koordinaten des Einstiches lauten:

6 mm dorsal vom Bregma

2 mm lateral der Medianlinie

7,8 mm Einstichtiefe, gemessen von der Schädeloberfläche

Kanüldurchmesser : 0,39 mm

Injektionsvolumen : 3,1 µl je Seite I. Dauer 5 min

Nach der Operation werden die Tiere bis zur Präparatentnahme mit Altromin gefüttert und erhielten Wasser ad libitum.

Bei Nahrungsverweigerung wurden die Tiere über eine Sonde ernährt.

5.4. Die Tiere wurden nach 1 Woche getötet und fixiert, lediglich 3 Tiere wurden bereits nach 1 Stunde getötet um Frühschäden beurteilen zu können.

Technik der Fixierung:

Die Ratten wurden mit Nembutal narkotisiert (Dosis 60mg/kg). Nach Eröffnung des Thorax erfolgte mittels eines Infusionssystems über die aufsteigende Aorta die Perfusion mit 10% Formaldehyd für die lichtmikroskopischen Untersuchungen und mit 5% Glutaraldehyd für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen. Für eine ausreichende Fixierung wurden 200 ml benötigt. Der Erfolg dieser "in vivo Perfusion" ist erkennbar, wenn während des Einlaufs lebhaftes Muskelfaszikulieren, vor allem der hinteren Extremitäten und später eine Kontraktur der Muskulatur erfolgt. Die Präparation des Gehirnes erfolgte 20-30 Minuten nach der Perfusion. Es erfolgte eine Nachfixierung in Formalin bzw. Glutaraldehyd für 3 Stunden, dann die Präparation für die Licht- und Elektronenmikroskopie.

Für die Lichtmikroskopie erfolgte die Aufarbeitung der Gehirne der intranigral behandelten Tiere unter

Berücksichtigung des makroskopisch sichtbaren Stichkanals in Serienschnitten von 5-20 . Dicke. Bei den Ratten mit intraperitonealer 6-AN Gabe wurde das Gehirn im Bereich der makroskopisch erkennbaren Substantia nigra in Serienschnitten aufgearbeitet.

Färbungen:

Hämatoxilin-Eosin, Nissl.

Außer Paraffinschnitten wurden vom formofixierten Material Gefrierschnitte in Höhe der Substantia nigra angefertigt.

Färbungen: Sudan IV und Cajal.

Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung wurde die Substantia nigra nach Orientierung am Stichkanal und dem makroskopischen Bild in kubischen Gewebsblöcken von 1- 1,5 mm Kantenlänge mit Rasierklingen herausgeschnitten.

Nach Beendigung der Glutaraldehyd-Fixierung (1-3 Stunden) zweimaliges Waschen in Saccharose (maximal 1-3 Tage). Nachfixierung in 1 %iger Osmiumtetroxydlösung über 1-4 Stunden (je nach Gewebsdicke).

Entwässerung in 50 %igem, 75 %igem, 95 %igem Aethanol (je 5 Minuten) und 100 %igem Alkohol 2 mal 10 Minuten.

Anschließend 2-malige Spülung mit Styren (Styrol).

Einbettung in Araldit.

Dann Umbettung der Präparate in mit Araldit gefüllte Gelatine kapseln.

Nach entsprechender Orientierung der Blöcke Herstellung von Semidünnschnitten von 0,5 - 2 Dicke.

Im allgemeinen Färbung der Schnitte mit 0.5 %iger Giemsalösung über 30-60 Minuten. Entwässern in der aufsteigenden Alkoholreihe. Einbettung in Euklit.

Bezüglich methodischer Einzelheiten bei der Bearbeitung von Kunststoff-Dünnschnitten siehe auch

bei Matakas 1968.

Ultradünnschnitte werden nach genauer Orientierung am Ultratom III mit einer Dicke von 20-30 nm hergestellt. Nachkontrastierung mit Bleizitrat nach Reynolds (1963).

Mikroskopiert wurde an einem Zeiss-Elektronenmikroskop EM 10 .

6. Klinische Befunde der untersuchten Ratten

6.1. Ratten mit systemischer 6-AN Gabe

Die Tiere erwachten nach etwa 20 Minuten aus der Narkose. Erste funktionelle Ausfälle zeigten sich nach 2-4 Stunden in Form von Apathie und motorischer Schwäche. Nach 6 Stunden ist die Paraparese der Hinterläufe meist schon manifest. Nach 24 h geht die anfangs schlaffe Tetraparese in eine spastische Parese über, die zuerst von Sternberg und Phillips 1958 sowie von Wolf et al. 1959 beschrieben wurde und über wiegend die hinteren Extremitäten der Tiere befällt. Die Hinterbeine bleiben in Streckstellung und können nur gegen Widerstand flektiert werden, wobei ein feines Faszikulieren der Muskulatur auffällig ist. Die Vorderläufe sind nach ventral gestreckt. Fressen und Trinken sind durch den bei Beteiligung der Hirnnerven vorhandenen Trismus unmöglich, so daß die Tiere gefüttert werden müssen. Nach Schneiders Untersuchungen handelt es sich bei dem Faszikulieren der Extremitätenmuskulatur weniger um unkoordinierte Muskelzuckungen als um einen hochfrequenten Muskeltremor (30-60 /min). In den ersten Tagen nach 6-AN Applikation kommt es zu einem Gewichtsverlust von bis zu 40% des Körpergewichtes. Von den 6 systemisch mit 6-AN behandelten Tieren starben 2 innerhalb der ersten Woche.

6.2. Ratten mit intranigraler 6-AN Applikation beidseits.

Nach Abklingen der Nembutalnarkose kommt es innerhalb weniger Stunden zu Lähmungserscheinungen. Es überwiegt ein Befall der Hinterbeine, der nach 24 Stunden in eine spastische Parese übergeht. Die Vorderpfoten werden in ventrocaudaler Stellung gehalten und zeigen ebenso wie die Hinterbeine einen feinschlägigen Tremor. Bei intranigraler Gabe von 6-AN fehlen die bei systemischer Gabe auftretenden Allgemeinsymptome wie: starker Gewichtsverlust, blutige Diarrhoen sowie Chromodacryorrhoeen.

Von den 23 Ratten mit intranigraler 6-AN Applikation starben 4 Tiere innerhalb der ersten Woche.

6.3. Kontrolltiere

Ratten mit Einstich der Kanülen in die Substantia nigra mit und Ohne Injektion von physiologischer Kochsalzlösung.

Diese Tiere zeigten keinerlei neurologische Symptomatik und verloren auch kein Gewicht.

Alle der so behandelten Tiere überlebten 1 Woche.

7. Licht-und elektronenmikroskopische Befunde

7.1. Injektion von physiologischer Kochsalzlösung intranigral

Der Stichkanal trifft bei den behandelten Tieren die Substantia nigra. Entlang des Stichkanals zeigt sich ein Oedem in Form einer großporigen spongiösen Auflockerung. Im Bereich des Stichkanals finden sich zahlreiche Makrophagen. Im Bereich der injezierten Kochsalzlösung am Ende des Stichkanals zeigen die Neurone keinerlei Veränderungen, sie zeigen das gleiche Bild wie bei den unbehandelten Kontrolltieren. Lediglich die Oligodendrozyten zeigen als Reaktion auf die injizierte Flüssigkeit einen Hydrops des Zytoplasmas. Die dargestellten Gefäße zeigen einen normalen Befund.

7.2. Injektion von 6-AN intranigral

Der Stichkanal trifft bei den behandelten Tieren die Substantia nigra. Entlang des Stichkanals sieht man ein leichtes Oedem mit leukozytärer Reaktion. Es bestehen dort keine Veränderungen an Neuronen oder Gliazellen.

Nur in einem eng umschriebenen Bereich um die Spitze des Einstichs herum, in der Substantia nigra, zeigen die Neurone eine starke Schrumpfung. Dort besteht auch eine Mikrogliavermehrung. Die Zellkörper der Neurone sind hyperchromatisch, verdichtet und geschrumpft, z.T. bizarr ausgezogen und deformiert. Es findet sich keine Neurophagie. Pericapilläre Blutungen sind nicht vorhanden. Ein Status spongiosus ist nicht feststellbar. Dicht neben stark geschrumpften Zellen liegen auch intakte unveränderte Nervenzellen. Im Zentrum des geschädigten Gebietes finden sich Fettkörnchenzellen.

Lichtmikroskopisch zeigen die Markscheiden keine Veränderungen. Elektronenmikroskopisch zeigt sich eine Aufsplitterung des Myelins mit einem Hydrops der Markscheiden.

Am häufigsten wird der Hydrops unmittelbar unter der inneren Lamelle ausgebildet, so daß das Axon an den Rand gedrängt und dadurch gelegentlich zerstört wird.

In den Nervenzellen zeigen sich häufig kleinere Vakuolen und kleinzystische Erweiterungen des endoplasmatischen Retikulums. Solche Vakuolen treten gelegentlich auch im Inneren von Mitochondrien auf, oft sind sie auch nur durch eine einfache Membran begrenzt.

Im Bereich des Einstichendes sind zahlreiche Venolen durch Erythrozyten verschlossen und deuten auf eine Zirkulationsstörung hin. Besonders in unmittelbarer Umgebung von Gefäßen zeigt das Gewebe eine Auflockerung mit spongi-formen Aspekt, dabei handelt es sich offenbar um eine Schwellung von Gliafortsätzen.

Im Bereich der Schädigung der Substantia nigra liegender Gewebdetritus wird von Makrophagen phagozytiert und abgeräumt, diese Phagozytoseaktivität zeigt keine Störung durch 6-AN.

7.3. Injektion von 6-AN intraperitoneal (systemisch)

Die Schädigung betrifft in der untersuchten Ebene des Hirnstammes hauptsächlich folgende Kerngebiete: Nucleus ruber, Formatio reticularis und die Substantia nigra.

Es zeigt sich eine spongiöse Auflockerung der Grisea in den geschädigten Gebieten. Es kommt zu einer starken Gliaschwellung mit interstitiellem Oedem. Die Zellkörper sind hyperchromatisch und geschrumpft. Es kommt teilweise zu Konturverlust und Auflösung der Zellen.

In der Substantia nigra zeigt sich besonders in der Umgebung der Venolen und Kapillaren eine Gewebsauflöckerung als Zeichen der perivaskulären Oedembildung. Astroglia- und Oligodendrogliazellen zeigen ein Oedem des Zellkörpers, einen Zerfall und Vakuolisierung des endoplasmatischen Retikulums und eine Schwellung der perinukleären Cisterne.

Die Neurone zeigen im Verhältnis zu den stark geschädigten Gliazellen eine gewisse Resistenz gegen die 6-AN Wirkung und sind in geringerem Maße geschädigt. Es findet sich eine Gefäßvermehrung und eine starke Vermehrung der Mikroglia in den betroffenen Gebieten. Es besteht eine Aufsplitterung des Myelins mit Strukturzerfall von Markscheiden.

8. Abbildungen

8.1. Lichtmikroskopische Abbildungen

Abb. 2 Ratte als Kontrolle unbehandelt Vergr. 1:26

Übersicht über Hirnstamm und Hippocampusformation in Höhe der Substantia nigra.

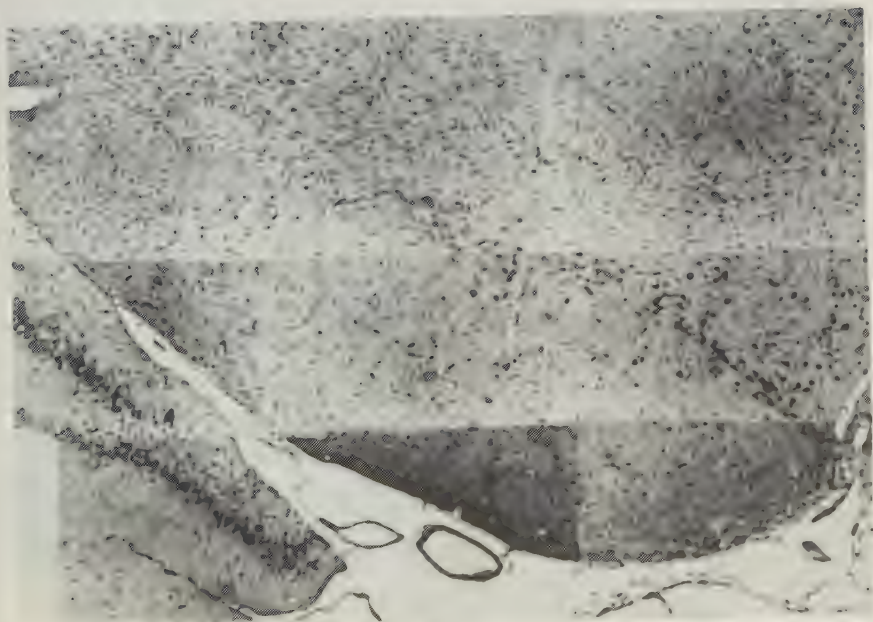
An der Hippocampusformation ist zu erkennen, daß der Schnitt nicht ganz symmetrisch ist. Deshalb ist die Substantia nigra auf der linken Bildseite deutlicher zu erkennen (Ausschnitt siehe Abb. 3.)

Abb. 3 Ausschnitt aus Abb. 2 HE Färbung
Substantia nigra. Vergr. 1:80

Mittelgroße, vorwiegend schlanke multipolare Zellen. Die Zellen sind in ihrer Längsachse von ventromedial nach dorso-lateral gerichtet. Im Bereich der Pars compacta sind die Zellen enggelagert, in der Pars reticularis lockerer verstreut.



2



3

Abb. 4 Ausschnittvergrößerungen von Abb.3

a)Vergr. 1: 160

b)Vergr. 1: 480

Deutlich sind die multipolaren Zellen
mit Kern und deutlichem Nucleolus zu
erkennen.

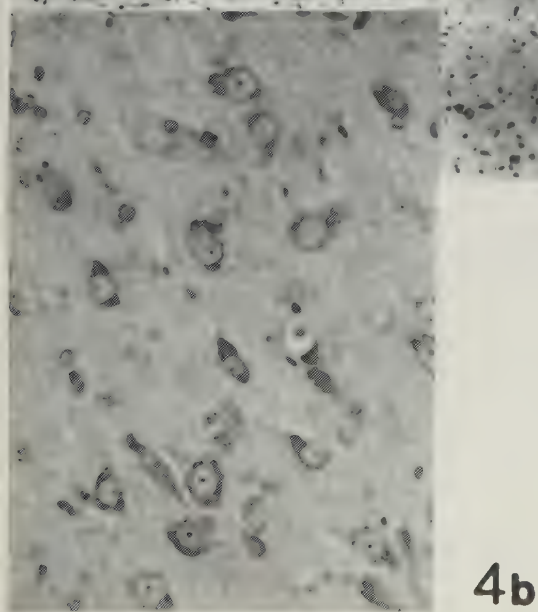
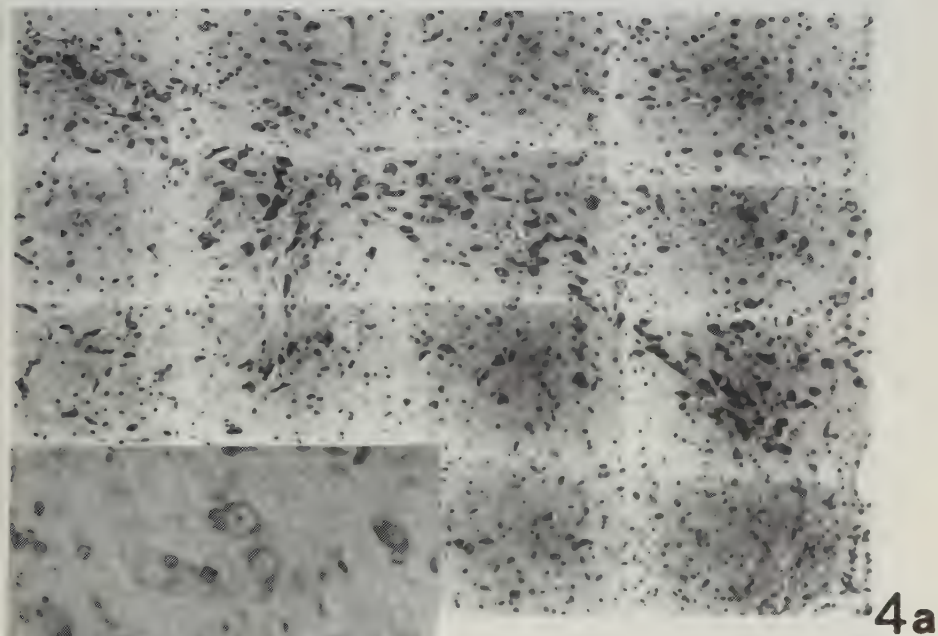


Abb.5 Ratte physiologische Kochsalzlösung intra-nigral (3 μ l je Seite) nach 7 Tagen. Serienschnitte, Abbildung in zwei Ebenen. Vergr. 1:20

Beidseits ist der Stichkanal zu erkennen, der in dieser Ebene links die Pars compacta der Substantia nigra erreicht. Rechts endet der Stichkanal am lateralen Rand der Substantia nigra. In der Umgebung des Stichkanals zeigt sich ein Oedem in Form einer großporigen spongiösen Auflockerung.

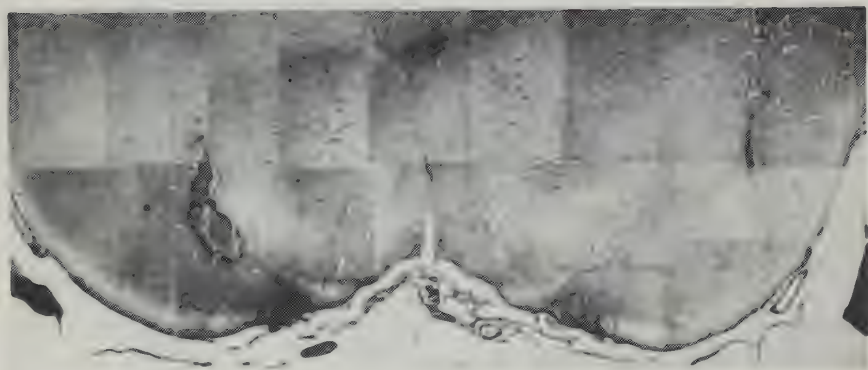


Abb. 6 Ratte physiologische Kochsalzlösung intra-nigral($3\mu\text{l}$ je Seite) nach 7 Tagen.

Vergr. 1:80

HE Färbung

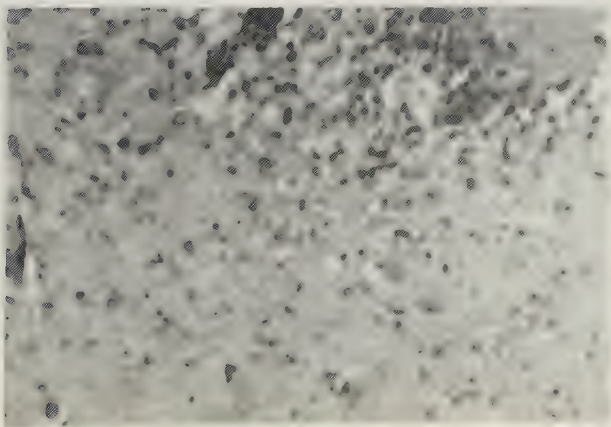
Der Stichkanal ist entsprechend zum zeitlichen Abstand des Eingriffs mit Makrophagen gefüllt. Im unteren Abschnitt zeigt sich eine frischere Einblutung.

Abb. 6 a In der Substantia nigra finden sich keine Veränderungen an den Neuronen. Die Oligodendrozyten der Substantia nigra zeigen einen Hydrops ihres Zytoplasmas.

Vergr. 1:160



6



6a

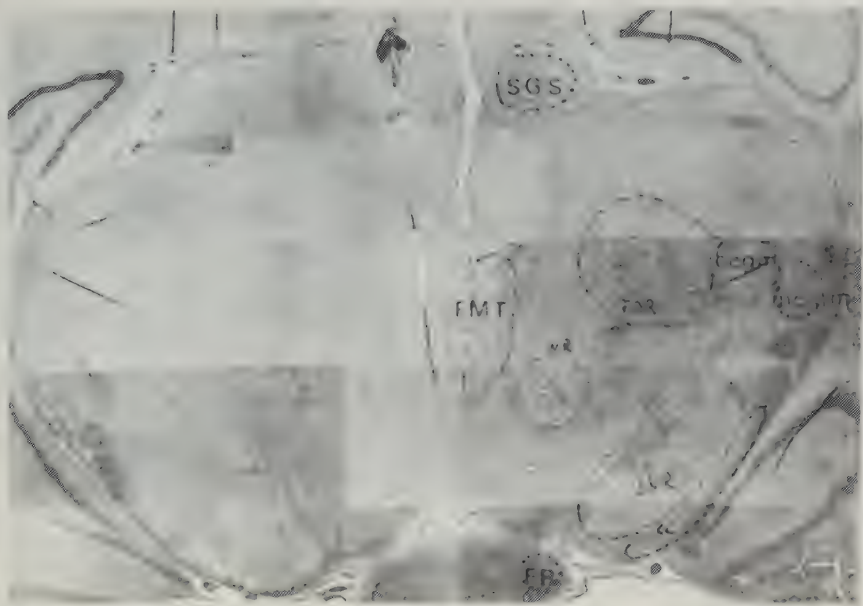
Abb. 7 Ratte 6-AN systemisch (i.p.) (10 mg/kg)
nach 7 Tagen. Vergr. 1+20 HE Färbung

Auf dieser Übersicht zeigt sich eine Schädigung
als Status spongiosus in folgenden Gebieten:

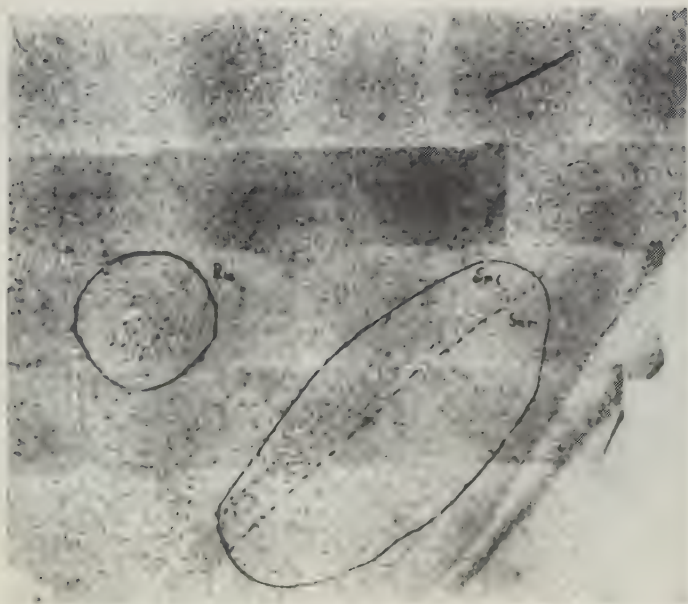
Nucleus ruber	R
Formatio reticularis	FOR
Crura cerebri	CC
Substantia nigra	SNR
Fasciculus mamillothalamicus	FMT
Nucleus marginalis corporis geniculati med.	mcgm
Nucleus centralis corporis geniculati med.	ccgm
Fasciculus retroflexus	FR
Stratum griseum superficiale colliculi sup.	SGS

Abb 8 Ausschnitt aus Abb. 7 Vergr. 1 :40

In der Substantia nigra findet sich eine Vermehrung der Mikroglia. In der Pars reticularis und im mittleren Teil der Pars compacta zeigen die Neurone eine Schrumpfung des Zellkörpers. In der Pars compacta besteht ein deutlicher Status spongiosus, ebenfalls im Nucleus ruber und den nach medial anschließenden Kerngebieten.



7



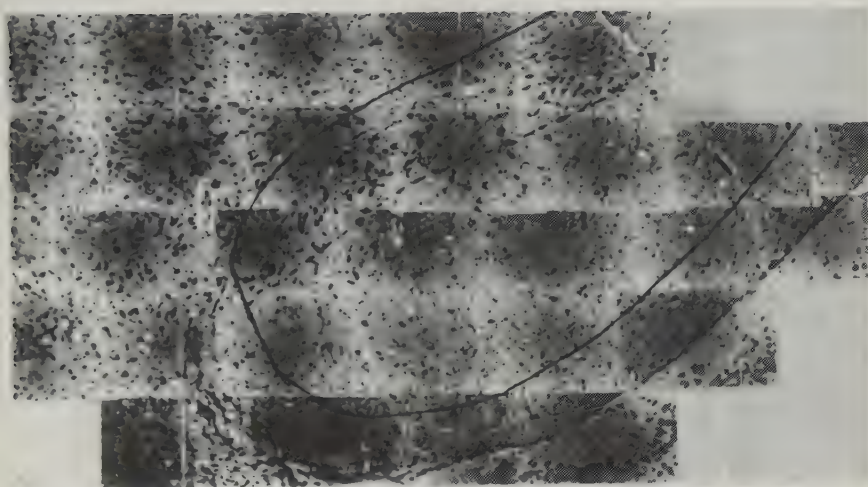
8

Abb. 9 Ratte 6-AN systemisch (i.p. 10 mg/kg)
nach 7 Tagen. Vergr. 1:80 HE-Färbung

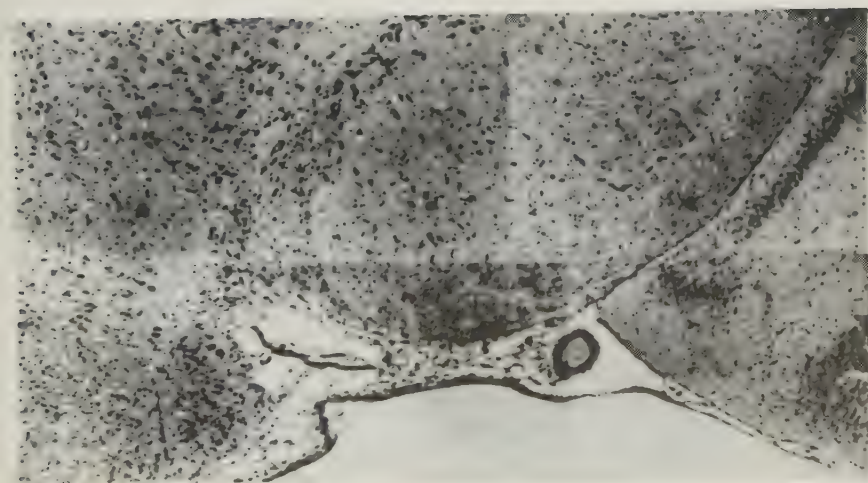
In der Substantia nigra zeigt sich in der
Umgebung der Gefäße, besonders der Venolen
und Kapillaren eine Gewebsauflockerung als
Zeichen der perivaskulären Oedembildung.

Abb. 10 Ratte 6-AN systemisch (i.p. 10 mg/kg)
nach 7 Tagen. Vergr. 1:80 HE Färbung

In der Substantia nigra deutlich ge-
schrumpfte Nervenzellen und spongiöse
Gewebsauflockerung in der Umgebung der
Perikaryen und im Neuropil.



9

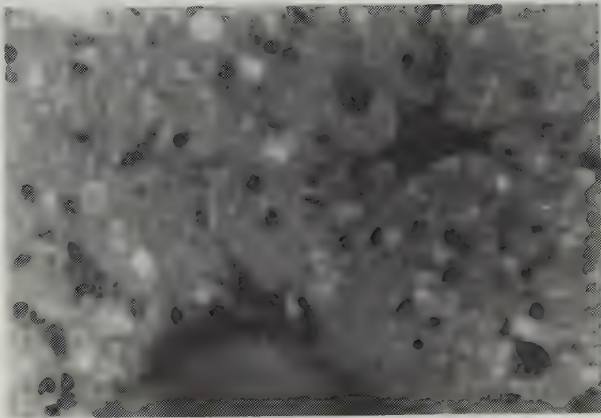


10

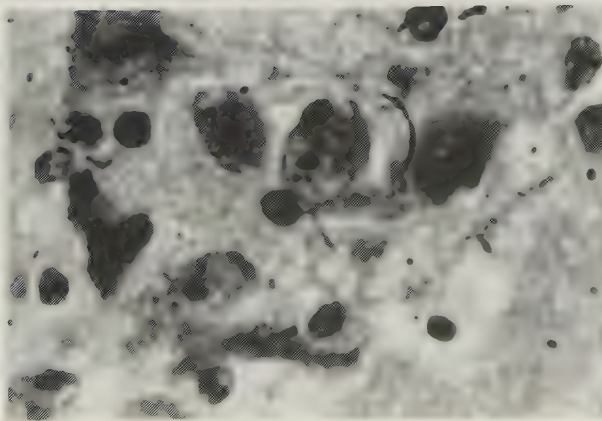
Abb. 11 a Ratte 6-AN systemisch (i.p. 10 mg/kg)
nach 7 Tagen. Vergr. 1:480 HE Färbung

Schrumpfung eines Neurons der Substantia nigra, die Fortsätze der Nervenzelle sind deutlich zu erkennen. Die Gliazellen zeigen eine Schwellung von Zellkörper oder einzelnen Fortsätzen.

11 b Status spongiosus im Kerngebiet der Substantia nigra. Die Gewebsauflockerung beschränkt sich auf Gliazellen und ihre Fortsätze, besonders im rechten unteren Bildrand deutlich zu erkennen.
Vergr. 1:1000



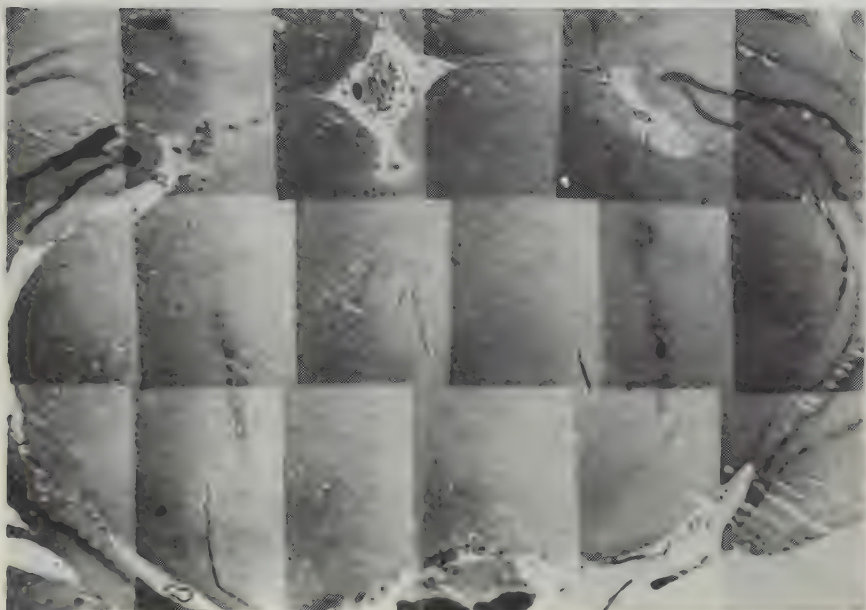
11a



11b

Abb. 12 Ratte 6-AN intranigral $20\mu\text{g}$ je Seite
Vergr. 1:20 HE Färbung
Übersicht über Hirnstamm und Hippocampus-
formation in Höhe der Substantia nigra.
Beiderseits ist der Stichkanal deutlich
zu erkennen, der in dieser Schnittebene
auf der rechten Seite deutlich die Pars
compacta der Substantia nigra trifft.

Abb. 15 Ratte 6-AN intranigral $20\mu\text{g}$ je Seite
Schnittebene unmittelbar im Anschluß
an den Stichkanal.
Verg. 1:60 HE Färbung
In einem eng umschriebenen Gebiet findet
sich eine Schrumpfung von Neuronen, es
besteht kein Status spongiosus. Unmittel-
bar anschließende Neurone der Pars compacta
der Substantia nigra sind nicht geschädigt.



12



13

Abb. 14 Ratte 6-AN intranigral 20 μ g je Seite
Verg. 1:60

Der Stichkanal trifft die Pars compacta der Substantia nigra. Kreisförmig um das Ende des Stichkanals zeigen die Neurone eine starke Schrumpfung. In diesem Bereich ist die Mikroglia vermehrt. Im angrenzenden Teil der Substantia nigra zeigen die Neurone keine Veränderungen.

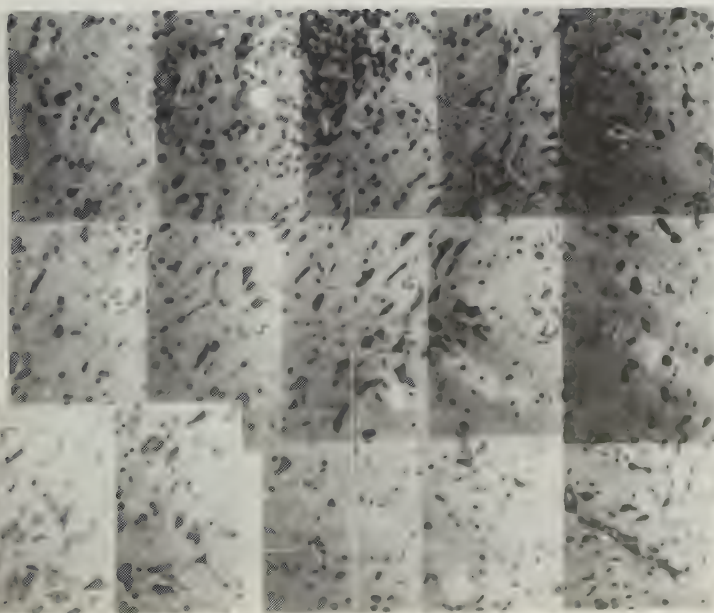
Entlang des Stichkanals befindet sich ein leichtes Oedem mit starker leukozytärer Reaktion.

Abb. 15 Ausschnitt aus Abb. 14
Vergr. 1:160

Deutlich sind die geschrumpften Neurone am Ende des Stichkanals zu sehen. Es zeigt sich kein Status spongiosus.



14



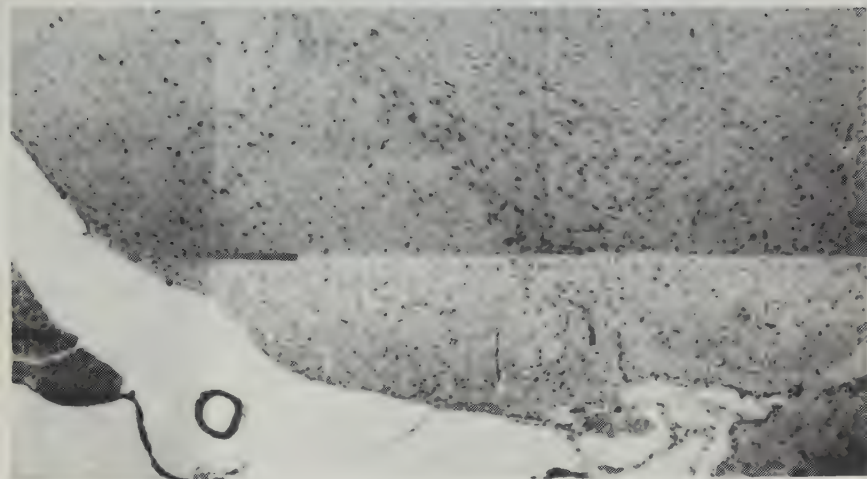
15

Abb. 16 Ratte 6-AN intranigral 20 g je Seite
nach 7 Tagen. Vergr. 1:80 HE Färbung.

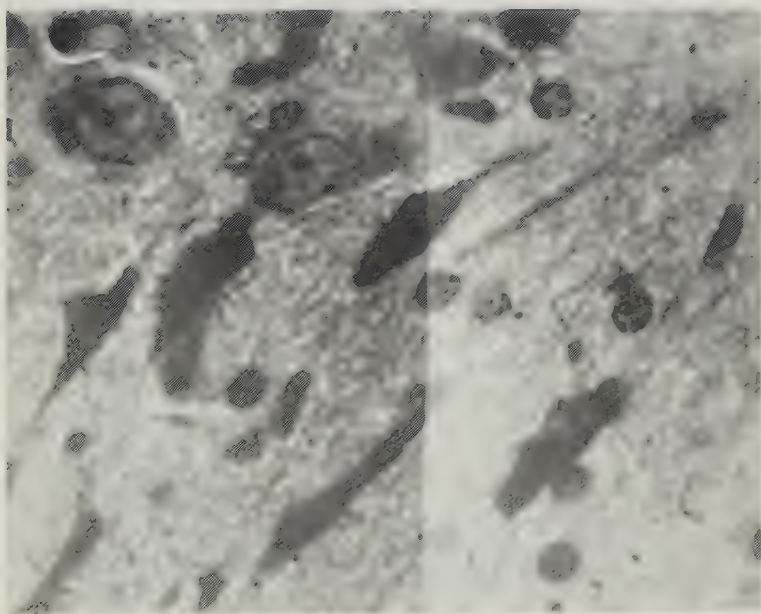
In dieser Schnittebene unmittelbar über dem Stichkanal finden sich als Zeichen einer Schädigung in der Pars compacta und in der Pars reticularis geschrumpfte Neurone.

Abb. 17 Ratte 6-AN intranigral 20 g je Seite
nach 7 Tagen. Ausschnitt aus unmittelbarer Umgebung des Stichkanals.
Vergr. 1:1000 HE Färbung.

Von den 9 im Bildausschnitt angetroffenen Neuronen zeigen 6 eine massive Schrumpfung, 3 sind unverändert. Die stark geschädigten Neurone grenzen mit ihren Fortsätzen an die intakten. Geschrumpfte und erhaltene Neurone liegen unmittelbar nebeneinander.



16



17

Abb.18 Ratte physiologische Kochsalzlösung intranigral (3μ l je Seite) nach 7 Tagen.
Vergr. 1:1000 HE Färbung.

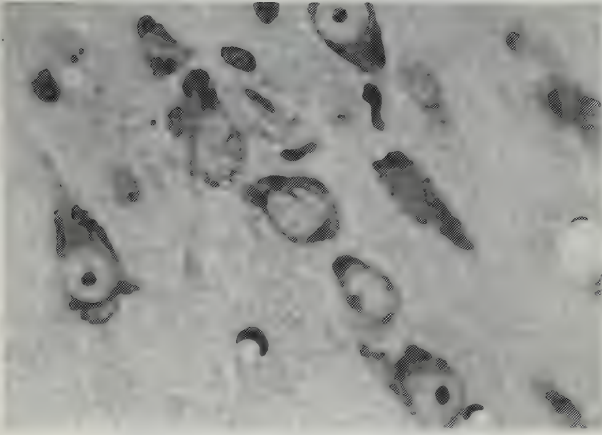
Auch in unmittelbarer Nähe des Stichkanals sind die Nervenzellen der Substantia nigra unauffällig.

Abb.19 Ratte 6-AN systemisch (i.p. 10 mg/kg) nach 7 Tagen. Vergr. 1:1000 HE Färbung.

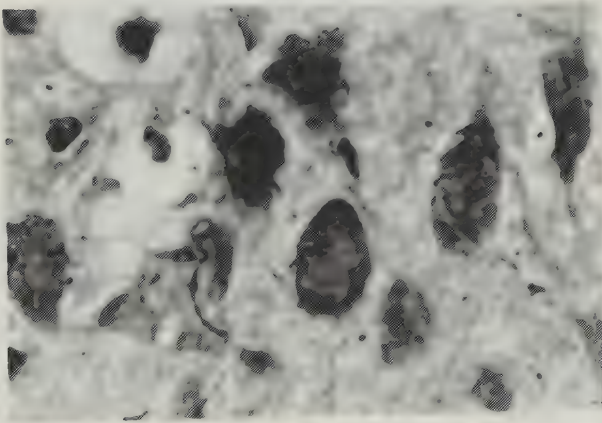
Status spongiosus mit Schwellung der Gliazellen und ihrer Fortsätze bestimmt das Bild. Die Nervenzellen sind nur selten in Form einer Schrumpfung geschädigt.

Abb.20 Ratte 6-AN intranigral 20μ g je Seite nach 7 Tagen. Vergr. 1:1000 HE Färbung.

Nur in unmittelbarer Umgebung des Stichkanals zeigt sich eine Schrumpfung von Neuronen und eine Mikrogliavermehrung.



18



19

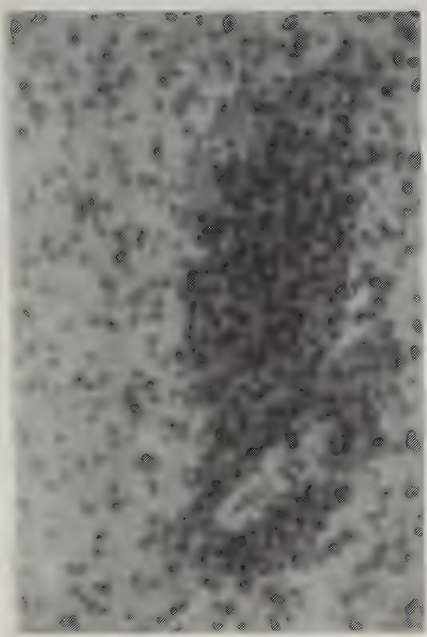


20

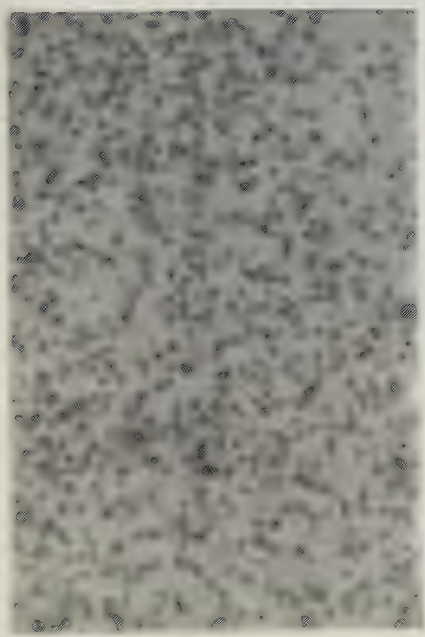
Abb.21a Ratte 6-AN intranigral ($20\mu\text{g}$ je Seite nach 7 Tagen.Vergr.1:180 Sudan IV Stichkanal.
Das in der unmittelbaren Umgebung des Stichkanals dargestellte Fett ist als Zeichen von Zellnekrosen zu werten.

Abb 21 b Ratte physiologische Kochsalz-lösung intranigral($3\mu\text{l}$ je Seite)nach 7 Tagen.Vergr.1:180 .Sudan IV Substantia nigra.
Es sind keine anfärbbaren Fettkörnchen zu sehen.

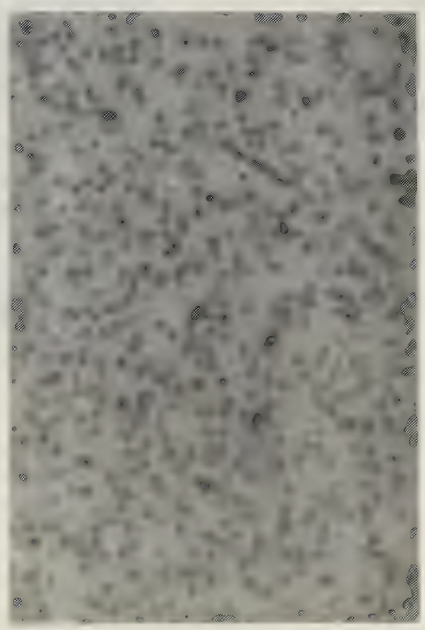
Abb 21 c Ratte 6-AN intranigral ($20\mu\text{g}$ je Seite nach 7 Tagen.Vergr.1:180.SudanIV Substantia nigra.
In der Substantia nigra sind Fettkörnchen als Zeichen von Zellnekrosen zu sehen.



21a



21b

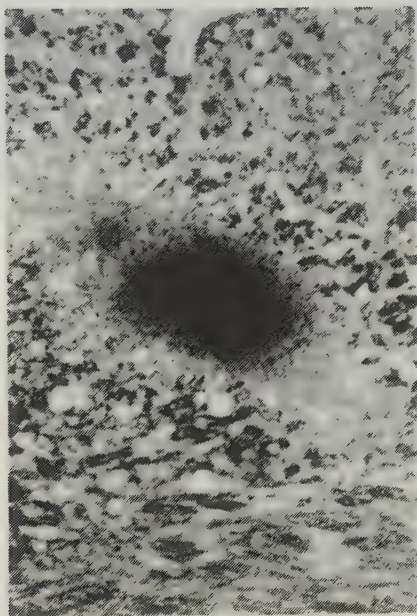


21c

Abb. 22 Ratte 6-AN intranigral (20 μ g/kg) nach
7 Tagen. Vergr. 1:160 Cajal

Substantia nigra. in unmittelbarer Nähe
des Stichkanals.

Es sind keine Veränderungen an den Mark-
scheiden zu sehen.



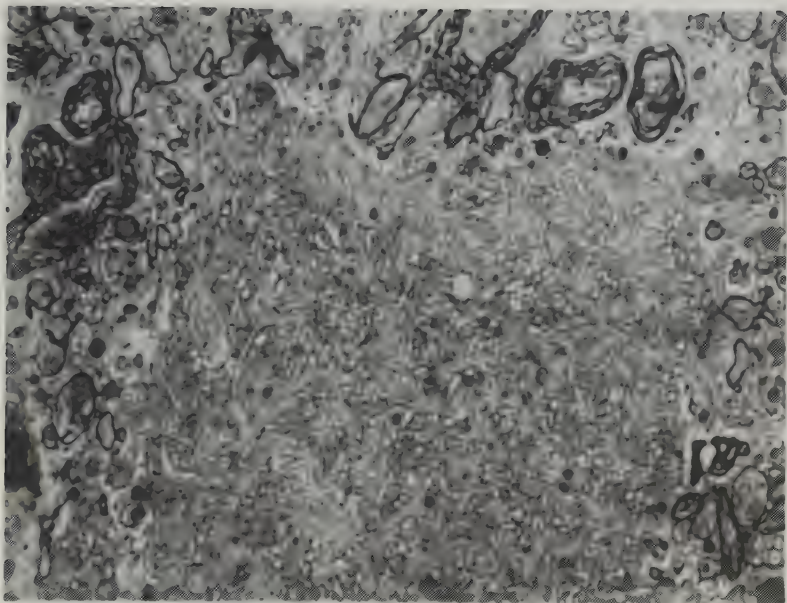
22

8.2. Elektronenmikroskopische Befunde

Abb.23 Ratte 6-AN intranigral 20μ g je Seite
nach 1 Stunde. Vergr. 3400 (1700)
Substantia nigra.

Im Perikaryon der Nervenzelle Auftreten
von kleinen Vakuolen und kleinzystischen
Erweiterungen des endoplasmatischen Re-
tikulums.

Abb.24 Ratte 6 -AN intranigral 20μ g je Seite
nach 1 Stunde. Vergr. 4200 (2100)
Unmittelbare Umgebung des Stichkanalendes.
Eine Venole ist durch Erythrozyten komplett
verschlossen, die sich unter gegenseitiger
Verformung aneinanderlegen (roter Sludge),
dies ist als Ausdruck der durch die Injektion
erzeugten Mikrozirkulationsstörung zu werten.



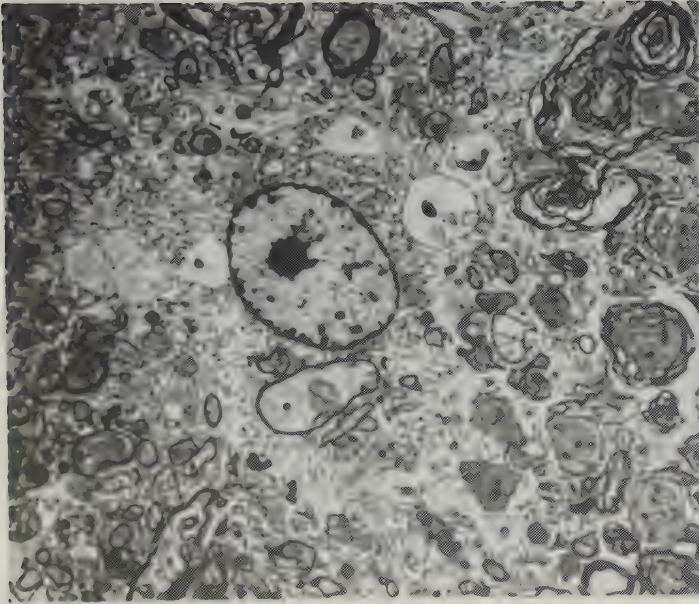
23



24

Abb25 Ratte 6-AN intranigral $20\mu\text{g}$ je Seite
nach 1 Stunde. Vergr. 5200 (2600)
Marklager in der Umgebung der Substantia
nigra.
Vakuolenbildung und feinzystische Auf-
lockerung im Marklager. Die Myelinscheiden
sind z.T. hydropisch geschwollen.

Abb26 Ratte 6-AN intranigral $20\mu\text{g}$ je Seite
nach 1 Stunde. Vergr. 6300 (2100)
Substantia nigra.
Im Zytoplasma einer Oligodendrogliazelle
Auftreten von kleinen Vakuolen und blasige
Aufreibung des rauen endoplasmatischen
Retikulums. Ähnliche Veränderungen sind nach
systemischer Applikation von 6-AN in Glia-
und Nervenzellen zu beobachten.



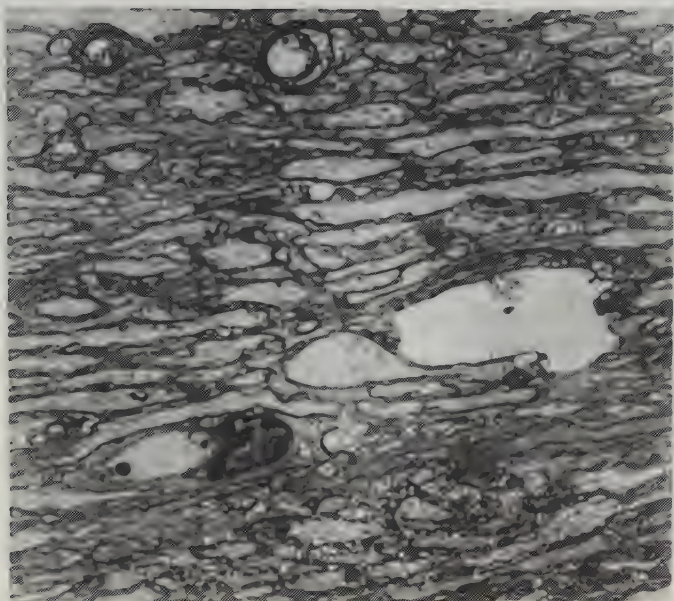
25



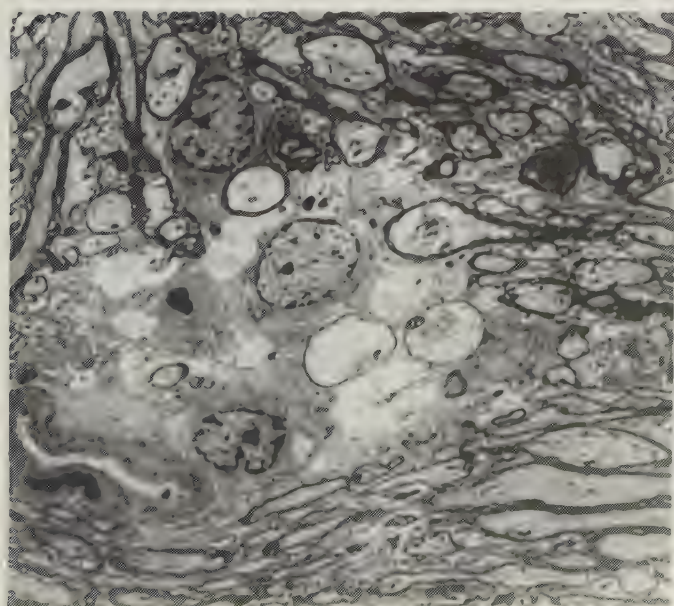
26

Abb.27 Ratte 6-AN systemisch (i.p.10mg/kg)
nach 7 Tagen.Vergr. 4200 (2100)
Marklager in der Umgebung der Substantia
nigra.
Aufsplitterung von Myelinscheiden im Groß-
hirnmarklager.Die Axone sind unauffällig.

Abb.28 Ratte 6-AN systemisch (i.p.10mg/kg)
nach 7 Tagen.Vergr. 4200 (2100)
Substantia Nigra.
Aufsplitterung des Myelins mit einem Hydrops
der Markscheiden und Strukturzerfall mit
Auftreten von Myelinfiguren,die sich auch
in das Innere des Axons verlagern.Die
Vakuolen im Zytoplasma und in den Zellfort-
sätzen von Oligodendrogliazellen sind groß
und enthalten gelegentlich Glykogen und
dense bodies.



27



28

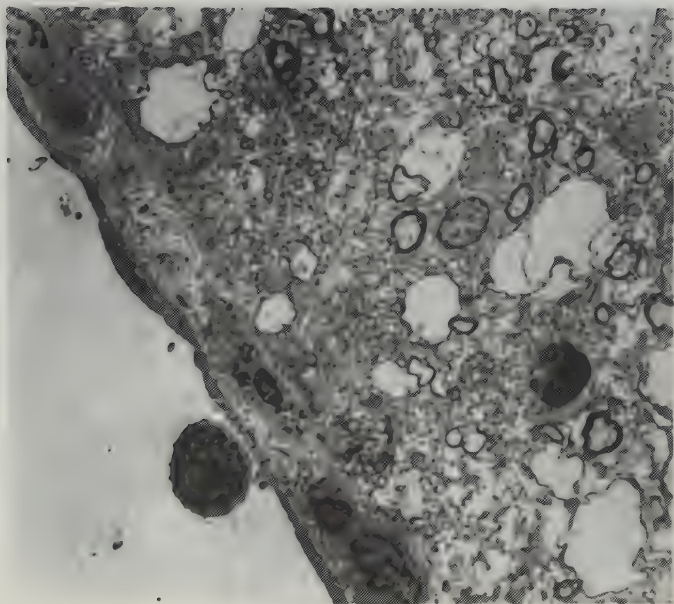
Abb.29 Ratte 6-AN intranigral 20 μ g je Seite.
nach 7 Tagen.Vergr.: 4200 (2100)

Unter dem Ependym finden sich blasig auf-
triebene Myelinscheiden bzw.Axone.Das Innere
dieser Blasen ist optisch leer.Gelegentlich
findet man an dem Rand komprimierte Axone,
dies ist besonders im Bildzentrum gut zu
beobachten.

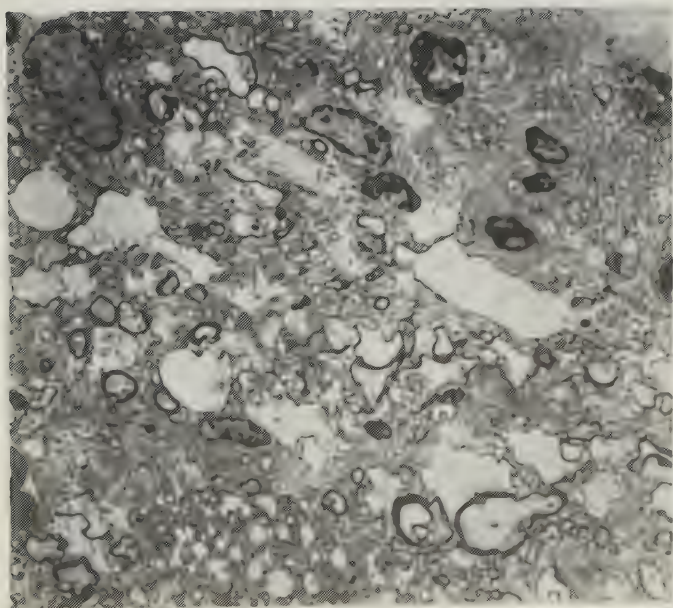
Abb.30 Ratte 6-AN intranigral 20 μ g je Seite
nach 7 Tagen.Vergr. 4200 (2100)

Substantia nigra.

Die Aufsplitterung der Myelinscheiden und
die Einlagerung von Wasser oder optisch
leeren Substanzen zwischen die Myelinscheiden
kann in jeder Wicklung der Markscheide auf -
treten.Am häufigsten wird wohl der Hydrops
unmittelbar unter der inneren Lamelle aus-
gebildet,so daß das Axon an den Rand gedrängt
und gelegentlich sogar dadurch zerstört wird.



29



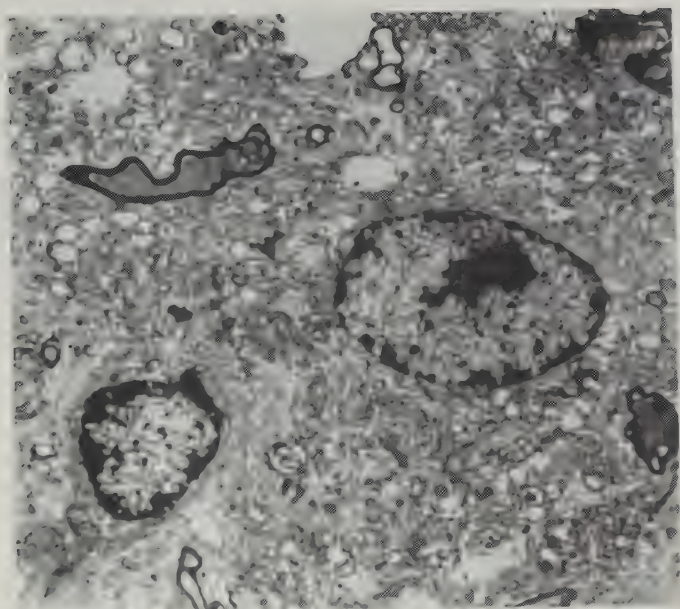
30

Abb. 31 Ratte 6-AN intranigral $20\mu\text{g}$ je Seite
nach 7 Tagen. Vergr. 10000 (5000)
Substantia nigra.

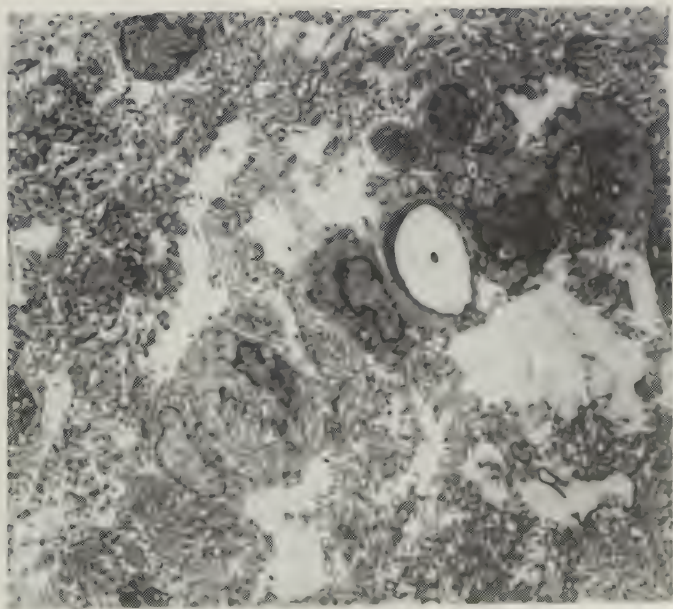
In einer Nervenzelle treten zahlreiche kleinere Vakuolen auf, gelegentlich im Inneren von Mitochondrien, häufig jedoch auch durch eine einfache Membran begrenzt oder als Auftreibung der cisternen Räume des endoplasmatischen Retikulums. Im oberen Bildrand eine aufgetriebene Myelinscheide.

Abb. 32 Ratte 6-AN intranigral $20\mu\text{g}$ je Seite
nach 7 Tagen. Vergr. 4200 (2100)
Unmittelbare Nähe des Stichkanals in der Substantia nigra.

3 prall beladene Makrophagen sind in unmittelbarer Nähe einer Kapillare zu beobachten. Auf der linken Seite der Kapillare ein Perizyt oder Monozyt, der nur wenig lysosomal eingeschlossenes Material enthält.



31



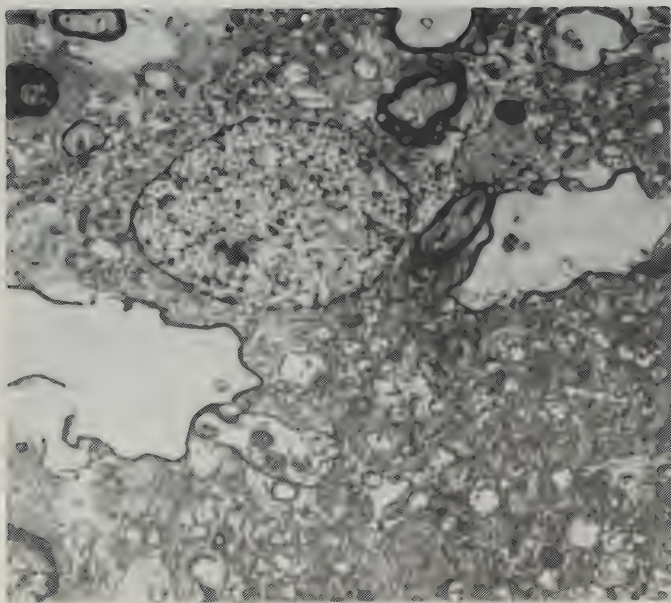
32

Abb. 33 Ratte 6-AN intranigral $20\mu\text{g}$ je Seite
nach 7 Tagen. Vergr. 10000 (5000)
Substantia nigra.

Auftreibung und Aufsplitterung der Myelinscheiden und fehlende oder komprimierte Axone. Die übrigen Zellfortsätze sind relativ unauffällig. Lediglich die Mitochondrien zeigen zentral schlecht dargestellte Cristae, dabei handelt es sich wahrscheinlich um ein Fixationsartefakt.

Abb. 34 Ratte 6-AN intranigral $20\mu\text{g}$ je Seite
nach 7 Tagen. Vergr. 4200 (2100)
Substantia nigra.

2 Venolen, in deren Umgebung reichlich Makrophagen mit eingeschlossenen homogenen Lysosomen zu erkennen sind. Diese zeigen vom Rand her schon eine Auflockerung als Zeichen der intrazellulären Digestion. Daß die Region noch der Wirksubstanz 6-AN ausgesetzt ist, zeigt sich an der in der linken Bildhälfte zu beobachtenden massiven Auftreibung der Myelinscheide, welche durch Volumenvermehrung des innerhalb der Myelinwicklung gelegenen Raumes extrem verdünnt ist. Das Axon ist ganz schwächlich im rechten Rand der Circumferenz zu erkennen.



33



34

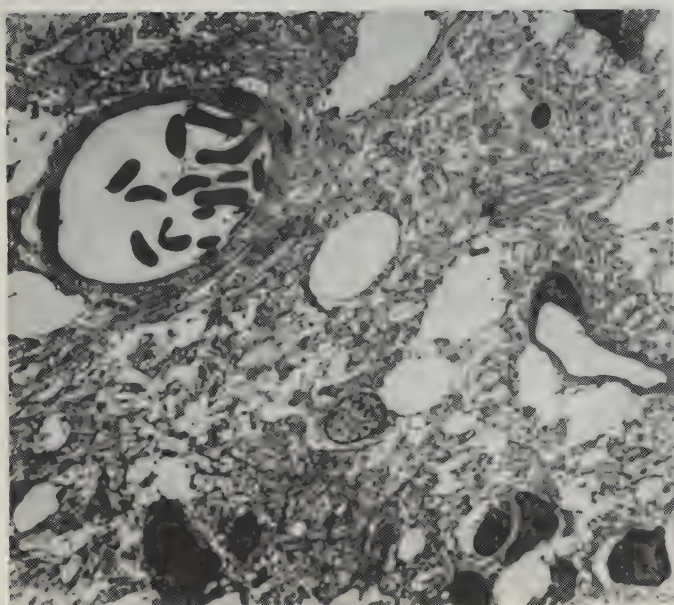
Abb.35 Ratte 6-AN intranigral 20 μ g je Seite
nach 7 Tagen. Vergr. 3400 (1700)

Substantia nigra

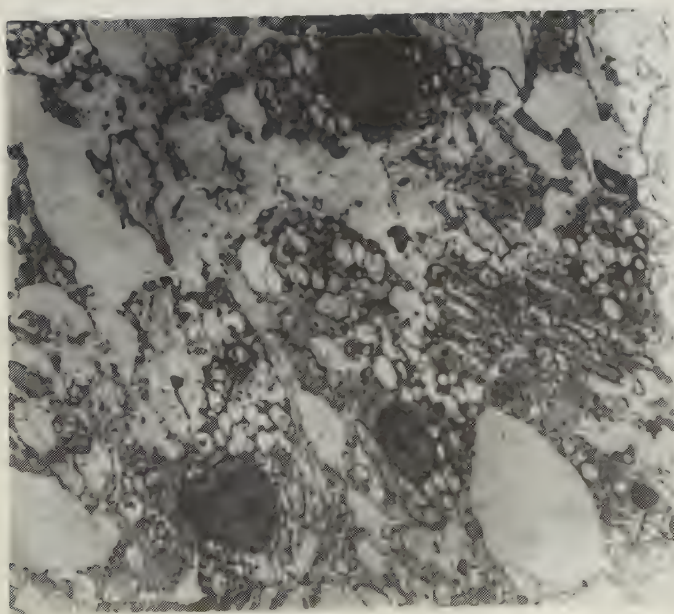
Feinporig aufgelockertes Gewebe mit spongi-formen
Aspekt, besonders in der Umgebung der Gefäße. Hier
handelt es sich offenbar um eine Schwellung
von Gliafortsätzen. Dies wird besonders deut-
lich in der unmittelbaren Umgebung des im
rechten Bildrand erkennbaren kleinen venösen
Gefäßes, die perivaskulären Endfüße der Astro-
zyten sind im zum Bildunterrand gekehrten Ab-
schnitt deutlich geschwollen.

Abb. 36 Ratte 6-AN intranigral 20 μ g je Seite
nach 7 Tagen. Vergr. 5200 (2600)

Substantia nigra unmittelbar am Stichkanal.
Gewebsdetritus, der von Makrophagen phago-
zytiert und abgeräumt wird. Die Gewebsreaktion
ist zeitgerecht für einen Einstich, der vor
1 Woche erfolgt ist. Die Phagozytoseaktivität
der Makrophagen wird durch den Antimetaboliten
6-AN offenbar nicht behindert.



35



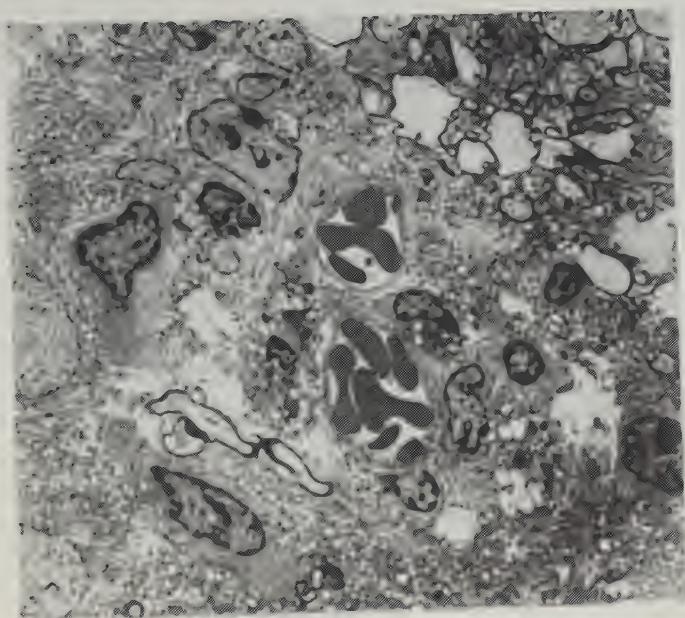
36

Abb. 37a Ratte 6-AN intranigral 20 µg je Seite
nach 7 Tagen. Vergr. a) 4200 (2100)
b) 8140 (4070)

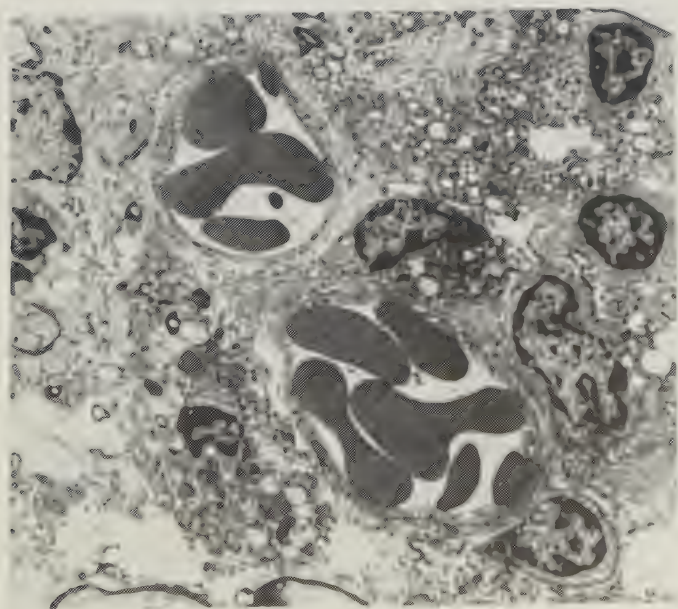
Substantia nigra

2 kleinere Venolen sind durch Erythrozyten nahezu komplett verschlossen. In ihrer Umgebung zahlreiche Makrophagen. Diese Erythrozytenaggregate sind Ausdruck von Mikrozirkulationsstörungen, die u.U. ursächlich zur Ausprägung des durch 6-AN gesetzten Schadens beitragen. In der Umgebung der Gefäße Aufsplitterung von Myelinscheiden, wie detaillierter in Abb. 29 und 30 beschrieben.

Abb. 37b Ausschnittvergrößerung von Abb.



37a



37b

9. Diskussion

Die systemische Applikation des Antimetaboliten 6-AN ruft bei Ratten funktionelle Störungen hervor, die sich in Strecklähmungen der hinteren Extremitäten äußern. Dieser Zustand ist vergleichbar einem Rigor, wie er auch bei mit Reserpin behandelten Ratten im experimentellen Parkinsonmodell auftritt. Der durch Reserpin hervorgerufene Rigor dauert allerdings nur für 6 - 8 Stunden an, während die durch 6-AN (systemische Gabe) bedingte Muskelrigidität bis zum Tode der Tiere erhalten bleibt (Halbhübner 1978).

Bei lokaler Applikation von 6-AN in die Substantia nigra mittels stereotaktischer Operation zeigen sich einige Unterschiede im klinischen Bild. Die Tiere zeigen nach wenigen Stunden Lähmungserscheinungen an den Extremitäten, wobei hintere und vordere Extremitäten etwa gleich stark befallen sind. Die Tiere zeigen einen feinschlägigen Tremor. Im Gegensatz zur systemischen Gabe fehlen auch Allgemeinerscheinungen wie Gewichtsverlust, blutige Diarrhoe und Chromodacryorrhoeen. Diese Befunde stehen im Einklang mit den am Gehirn morphologisch erkennbaren Schädigungen. Während es bei systemischer Gabe von 6-AN zur Schädigung von Formatio reticularis, Nucleus ruber, Nucleus olivaris inferior, Nucleus reticularis, Nucleus dentatus, Nuclei vestibulares, Nuclei cochleares kommt, ist die Läsion nach lokaler 6-AN Applikation auf das unmittelbare Injektionsgebiet begrenzt. Andere Strukturen

zeigen keine Schädigung.

Die Ratten, bei denen physiologische Kochsalzlösung intranigral appliziert wurde, zeigten keine neurologische Symptome oder Allgemeinveränderungen.

Das Trauma des Einstiches mit nachfolgender leukozytärer Reaktion führt nicht zur bleibenden Schädigung der Neurone oder ihrer Funktion.

Bei systemischer Applikation verursacht 6-AN im wesentlichen zwei durch den Schweregrad unterscheidbare Läsionstypen:

- 1.) Diffuse Schädigung der Grisea, bei der die Alteration der Glia phänomenologisch und wahrscheinlich auch pathogenetisch an erster Stelle steht. Im Verlauf des Prozesses werden die übrigen Strukturen ebenfalls erheblich beeinträchtigt. Frühzeitig kommt es zu einer Aktivierung der Mikroglia, dem sich später ein Strukturwandel der Kapillarwand anschließt.
- 2.) Im Zentrum des diffus geschädigten Gewebes kommt es zur inkompletten bis kompletten Nekrose.

Die zentrale Nekrose entsteht offenbar durch eine Potenzierung pathologischer Faktoren, vor allem durch das Auftreten sekundärer Mikrozyrkulationsstörungen. Vor allem im Zentrum werden die primäre Strukturschädigung und sekundäre Kreislaufstörungen wirksam, während die Randzone besser erhaltene Strukturen zeigt. So sind in der geschädigten Grisea in der Regel eine durch excessive Gliose gekennzeichnete Randzone und ein Zentrum mit einer inkompletten Nekrose abgrenzbar, was auch die eigene Untersuchung zeigt.

Die Nekrosen treten gewöhnlich auch nur in bestimmten Kerngebieten auf. Die Nekrose ist also bei systemischer 6-AN Applikation keine obligate Erscheinung.

Nach 7 Tagen findet man in den geschädigten Gebieten einen ausgeprägten Status spongiosus, eine Vermehrung der Mikroglia und eine mäßige Schädigung der Neurone.

Die Substantia nigra selbst zeigt in Übereinstimmung mit Schneiders Untersuchungen nur leichtere Ausfälle.

Bei intranigraler 6-AN Applikation zeigt sich nach 7 Tagen eine Schädigung der Neurone in unmittelbarer Umgebung des Einstiches. Die Neurone zeigen eine excessive Schrumpfung. An Gliaveränderungen ist zu diesem Zeitpunkt lichtmikroskopisch, 7 Tage nach Setzen der Läsion, nur eine Vermehrung der Mikroglia zu sehen. Der bei systemischer 6-AN Applikation sonst vorhandene Status spongiosus ist nicht zu erkennen.

Wichtig bei der Beurteilung von 6-AN Intoxikationen ist die Dosisabhängigkeit. Bei niedriger Dosierung d.h. systemischer Gabe in einer Dosis von 10 mg/kg zeigt sich ein stufenweiser Verlauf der Läsion. Bei Dosierungen von 30-50 mg/kg intraperitoneal entwickelt sich die nekrobiotische Destruktion rapider und es kommt frühzeitig zu einer Schädigung des Neurons. Schneider fand besonders auffällige Ganglienzellenveränderungen nur bei Tieren, die höhere Dosen 6-AN erhalten hatten. Möglicherweise wird durch die hohe Dosierung von 6-AN die Gliaschranke früher durchbrochen, und es kommt so zu einer gleichzeitigen Affektion von Neuron und Glia.

Die intranigrale 6-AN Applikation führt in einem eng umschriebenen Gebiet zu einer hohen 6-AN Dosis, was die starke Schädigung der Neurone erklären könnte. Auffällig ist, daß neben stark geschrumpften Neuronen erhaltenen Nervenzellen liegen.

Das deutet auf ein Alles-oder-Nichts-Prinzip bei der 6-AN Schädigung in hoher Dosis hin. Diese Befunde basieren auf Untersuchungen 7 Tage nach der 6-AN Applikation; es ist durchaus möglich, daß im Frühstadium auch leichter geschädigte Neurone zu finden sind. Die unterschiedliche Empfindlichkeit dicht nebeneinanderliegender Neurone spricht dafür, daß die Gewebskonzentration von 6-AN in der Peripherie der Einstichstelle sehr schnell abnimmt.

Vor Besprechung der Befunde an den Gefäßen ist es notwendig, auf artefizielle Veränderungen, die Gefäßwand und Gefäßlumen durch die angewandte Perfusionsfixierung erfahren, einzugehen.

Nicht perfundierte Kapillaren zeigen, bei insgesamt schlechterer Erhaltung der Strukturen, das z.T. nur spaltförmige, mit amorphem Material gefüllte Lumen und die weit in das Lumen vorspringende Endothelzelle mit einem großen, gelappten Kern.

Die perfundierte Kapillare ist dagegen fast kreisrund ausgeweitet mit leerem Lumen und stark abgeflachten Wandstrukturen. Drei mögliche Artefakte müsse bei Anwendung der Perfusionsfixierung erwogen werden:

1. Die unphysiologische Weitung des Lumens und Abplattung der Wand, wodurch eventuell intravital entstandene Strukturveränderungen annulliert werden.
2. Die Freispülung des Gefäßlumens von pathologischen Abscheidungen; wie Erythrozyten-, Thrombozytenaggregaten, Fibrin u.a.
3. Es muß zumindest an die Möglichkeit gedacht werden, daß es bei Anwendung unphysiologischer Drucke bei der Perfusion zu einem Einpressen von flüssigen und korpuskulären Bestandteilen durch die Wand in die Gewebe kommt.

Gerade über den Kapillarinhalt können bei perfusionsfixierten Präparaten kaum Aussagen gemacht werden, da das Gefäßsystem im allgemeinen durch das Fixierungsmittel leergespült ist. Im Kapillarbett verbliebenen Erythrozyten lassen daher zunächst an eine ungenügende Perfusion denken. Dieser Verdacht ist methodisch kaum ausräumen. Es ist jedoch auch denkbar, daß intra vitam ausgeschaltete Gefäßabschnitte nicht perfundiert werden.

Ebenso wie bei systemischer 6-AN Applikation zeigt sich bei intranigraler Gabe eine Störung der Mikrozirkulation. Die kapilläre Obstruktion mit verkeilten Erythrozyten und Thrombozyten, die schon Kontakt mit dem Endothel haben, ist bei intranigraler 6-AN Injektion häufig, bei Kontrollen außerordentlich selten. Da immer die gleiche Perfusionstechnik benutzt wurde, spricht die Verlegung des Lumens für praeexistente Zirkulationsstörungen.

Schneider stellt in seiner Untersuchung (1971) eine Verbindung zwischen der Kapillardichte und der Verteilung der Läsionen im Hirnstamm der Ratte nach 6-AN Intoxikationen her. Die Kapillardichte ist in den sensiblen Kerngebieten des Hirnstammes, speziell den Vestibularis- und Cochleariskernen, besonders hoch. (Craigie, Lierse) Eine solche Deutung läßt die Frage nach der Vulnerabilität der Einzelstrukturen offen. So wird die 6-AN Läsion bei systemischer Gabe wesentlich mitbestimmt durch die früh einsetzende metabolische Insuffizienz der Neuroglia. Die terminale Strombahn ist in diesem Zusammenhang nur der Mediator einer Schädigung.

Auf der Basis dieser Annahme erklärt sich das Überwiegen der neuronalen Schädigung bei intranigraler 6-AN Applikation als Umgehung des Gefäßsystems.

Die Neurone scheinen durch eine kurzzeitige hohe 6-AN Dosis stärker als die Neuroglia geschädigt zu werden. Als einziger Hinweis auf eine Oligodendrogliaschädigung bei intranigraler 6-AN Gabe findet sich eine Myelinschwellung. Kim und Wegener (1973) fanden bei Untersuchungen an Nervenzellenkulturen nach 24-28 Stunden geschrumpfte Neurone neben normalen Neuronen. Weiter sahen sie zuerst eine Schrumpfung von Neuronen und anschließend eine Degeneration der Myelinscheiden.

Die morphologischen Unterschiede bei systemischer und intranigraler Applikation lassen auch die Vermutung zu, daß der Antimetabolit auf orthogradem Weg, d.h. über das Gefäßsystem zugeführt werden muß, um zu der bekannten Hemmung des Pentose-Phosphat-Weges zu führen. Das morphologische Substrat der ZNS-Schädigung bei systemischer 6-AN Applikation, die starke Gliaschädigung mit nachfolgender Neuronenschädigung ist bei intranigraler Gabe nicht zu sehen. Lediglich eine Mikrozirkulationsstörung ist bei beiden Applikationsformen vorhanden.

Es ist möglich, daß bei intranigraler 6-AN Applikation eine dadurch verursachte Endothelschädigung zu einer Zirkulationsstörung führt, die unabhängig von einer 6-AN spezifischen Schädigung zu dem Untergang von Neuronen in der Substantia nigra führt.

Für die 6-AN-Schädigung lassen sich somit 3 Hypothesen aufstellen:

1. Bei systemischer 6-AN Applikation wird primär die Neuroglia geschädigt und daran anschließend als Folge einer metabolischen Insuffizienz das Neuron.
2. Bei lokaler 6-AN Applikation wirkt der Antimetabolit direkt auf den Stoffwechsel der Neurone und Gliazellen ein, dabei zeigen sich die Neurone für eine kurze hohe 6-AN Dosis empfindlicher als die Neuroglia.
3. Bei lokaler 6-AN Applikation kommt es über eine durch 6-AN verursachte Schädigung der Endothelzellen zu einer Störung der Mikrozirkulation, die zu einer ischämischen Schädigung der Neurone führt.

10. Zusammenfassung

An Rattengehirnen wurde ein Vergleich der Befunde nach systemischer und lokaler Applikation des Antimetaboliten 6-Aminonicotinsäure durchgeführt.

1. Es wurden insgesamt 42 Ratten untersucht.
26 Tiere erhielten 6-AN intranigral, 6 Tiere intraperitoneal appliziert. 10 Ratten wurden als Kontrolle verwendet.
2. Die Tiere mit systemischer Gabe zeigten neben Allgemeinsymptomen eine spastische Parese mit Muskeltremor.
3. Die Tiere mit lokaler Gabe zeigten ebenfalls eine spastische Parese und einen Tremor, jedoch in geringerer Ausprägung als bei systemischer Gabe. Allgemeinsymptome fehlten.
4. Die mit physiologischer Kochsalzlösung intranigral behandelten Kontrolltiere zeigten keine neurologischen Symptome.
5. Die Schädigung der Kerngebiete des Hirnstammes bei systemischer Applikation zeigt sich als Status spongiosus mit zentraler Nekrose.
6. Bei lokaler 6-AN Gabe erfolgt eine Schädigung der Neurone ohne einen Status spongiosus.
7. Bei systemischer Applikation erfolgt die Neuronenschädigung sekundär über einen Ausfall der primär geschädigten Neuroglia.
8. Bei lokaler 6-AN Applikation zeigen sich die Neurone empfindlicher als die Neuroglia und es besteht kein Status spongiosus.

9. Für die neuronale Schädigung bei lokaler 6-AN Gabe ist die durch 6-AN bewirkte Zirkulationsstörung als Ursache sehr wahrscheinlich, da die sonst für 6-AN typischen Zellveränderungen fehlen.

11. Literaturverzeichnis

- Anden N.-E., Carlsson A., Dahlström A., Fuxe K.,
Hillarp N.-A., Larsson (1964): Demonstration and
mapping out of nigro-neostriatal dopamine
neurons. Life Sci. 3. 523-530
- Anden N.-E., Stock, G.: Inhibitory effect of gamma-
hydroxybutyric acid on the dopamine cells in the
the substantia nigra
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 279
89-92 (1973)
- Baethmann, A., Reulen, H. J., Brendel, W.: Die Wirkung
des Antimetaboliten 6-Aminonicotinamid
auf Wasser- und Elektrolythaushalt des
Rattengehirns und ihre Hemmung durch
Nicotinsäure.
Z. ges. exper. Med. 146, 226-240 (1968)
- Brunnemann, A., Coper, H.: Pharmakologische und bio-
chemische Eigenschaften des 6-Aminonicotin-
amids. (1963)
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. 246: 63
- Brunnemann, A., Coper, H.: Die Aktivität NAD- und NADP-
abhängiger Enzyme in verschiedenen Teilen
des Rattengehirns.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. 246 :
493-503, 1964
- Brunnemann, A., Coper, H., Neubert, D.: Biosynthese
und Wirkung des 6-Aminonicotinamid-Adenin-
dinucleotids (6-ANAD)
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. 264:
437-451, 1964
- Bak et al.: Fine structural synaptic organisation
of the corpus striatum and substantia
nigra in rat and cat.
Advances in Neurology Vol. 9 1975 25-41

- Coper, H., Hadass, H., Lison, H.: Dosis-Wirkungsbeziehung beim 6-Aminonicotinamid (6-AN)
Naunyn-Schmiedebers Arch.exp.Path.
253; 27-28, 1966.
- Coper, H., Herken, H.: Schädigung des Zentralnervensystems durch Antimetabolite des Nikotinsäureamids. Ein Beitrag zur Molekularpathologie der Pyridinnukleotide.
Dtsch.Med.Wochenschrift 88, 2025-2036 (1963)
- Coper, H.; Stoffwechselstörungen durch Antimetaboliten des Nikotinamids. Aus:
B-Vitamine, 275-291; v. Kress, Blum.
Stuttgart: Schattauer 1966
- Cone, W.: Acute pathologic changes in neuroglia and in microglia.
Arch.Nerol.Psych. 20. 34-68 (1928)
- Costall, B., Naylor, R.J. and Pycok, C. (1975) The 6-hydroxydopamine rotational model for the detection of dopamine agonist activity: reliability of effect from different locations of 6-hydroxydopamine.
J.Pharm.Pharmac. 27; 934-946
- Craigie, E.H.: On the relative vascularity of various parts of the central nervous system of the albino rat.
J.comp.Neurol. 31. 429-464 (1919/20)
- Denk, H., Haider, M., Kovac, W., Strudynak, G.: Verhaltensänderung und Neuropathologie bei der 3-Acetylpyridinvergiftung der Ratte.
Acta.Neuropath. 10. 34-44 (1968)
- Dray, A., Gonye, T.J., Oarkley, N.R. and Tanner, T.: Evidence for the existence of a roache projection to the substantia nigra in the rat.
Brain Res. 113 (1976) 45-57
- Dray, A.: The striatum and substantia nigra: a commentary on their relationships.
Neuroscience Vol. 4 1407-1439 (1979)

- Forssmann, W.G., Heym, Ch.: Grundriß der Neuroanatomie. 2. Auflage Springer Verlag
- Fallon, J., Riley, J., Moore, R.Y.: Substantia nigra dopamine neurons: separate populations project to neostriatum and allocortex. Neuroscience Letters. 7 (1978) 157-162
- Geller, L.M., Cowen, D., Wolf, A.: Effect of the Antimetabolite, 6-AN, on sound-induced seizures in mice. Exp. neurol. 14. 86-98 (1966)
- Goldblatt, D.: Experimental degeneration of motor neurons with description of the effect of 3-acetylpyridine on hypoglossal nerve. In: Motor neuron disease, 335-346. 1969 S. Norris, Kurland.
- Guillery, R.W., Sobkowitz, H.M., Scott, G.L.: Relationships between glial and neuronal elements in the development of long term cultures of the spinal cord of the fetal mouse. J. comp. Neurol. 140. 1-33. (1970)
- Hager, H.: Allgemeine morphologische Pathologie des Nervengewebes. Handbuch Allg. Pathologie III/3 II 1-385. Berlin-Heidelberg - New York: Springer 1968
- Harris, B.: Cortical alterations due to methionine sulfoximine. Arch. Neurol. 11. 388- 407 (1964)
- Hanson, G., Alphas, L., Pradhan, S., Lovehberg, W.: Response of striatonigral substance P systems to a dopamine receptor agonist and antagonist. Neuropharmacology Vol. 20, 541-548 (1981)
- Hassler, R.: Extrapyramidal-motorische Syndrome und Erkrankungen in Handbuch der Inneren Medizin, 4. Auflage, Bd. V/3.
- Hassler, R.: Physiopathology of rigidity. In : Parkinson's Disease. Bd. 1 hrs. von J. Siegfried. Huber. Bern 1972 S. 19

- Hassler, R.: Striatal control of locomotion, intentional actions and of integrating and perceptive activity.
Jou. of the Neurologica Sciences 1978
36, 187-224
- Halbhübner, K., Herken, H., Loos, D.: Experimental neuropathy with Parkinson-like muscular rigidity.
Arzneimittelforschung 28(II) 10,
1743-1725 (1978)
- Halbhübner, K.; Biochemische, pharmakologische und elektromyographische Analyse der neurotoxischen Wirkung von 6-Aminonicotinsäureamid.
Inaugural-Dissertation, Med. Fachbereiche, Freie Univ. Berlin 1978
- Herken, H., Lange, K.; Blocking of pentose phosphate pathway in the brain of rats by 6-Aminonicotinamide.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. 263
496-499, 1969
- Herken, H.; Antimetabolic action of 6-Aminonicotinamide on the pentose-phosphate pathway in the brain. Symposium on mechanism of toxicity, London 1971
- Herken, H., Lange, K., Kolbe, H.: Brain disorders induced by pharmacological blockade of the pentose pathway.
- Herken, H.; Die Wirkung von Antimetaboliten auf den Zellstoffwechsel des Warmblüters.
Der Internist 7. Jg. Heft 8. 375-391 1966

- Herken, H., Keller, K., Kolbe, H., Lange, K., Schneider, H.:
Experimentelle Myelopathie-Biochemische
Grundlagenforschung ihrer cellulären
Pathogenese.
Klin.Wschr. 51, 644-657 (1973)
- Herken, H., Meyer-Estorf, G., Halbhübner, K., Loos, D.:
Spastic paresis after 6-Aminonicotin-
amide: Metabolic disorders in the spinal
cor and electromyographically recorded
changes in the hind limb of rats.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.
293: 245-255. 1976
- Herita, N., Ishii, T., Izumiyama, Y.: Ultrastructure
of 6-Aminonicotinamide-induced lesions
in the central nervous system of rats.
III. Alterations of the lumbar cord lesion
with aging. 17. th Congress of Jap. Neuropath.
Soc. Maebashi 1979
- Herita, N., Oyanagi, S., Ishii, T., Izumiyama, Y.: Ultra-
structure of 6-Aminonicotinamide-induced
lesions in the central nervous system of
rats. I. Chromatolysis and other lesions
in the cervical cord.
Acta Neuropathologica 44. 111-119. 1978
- Herita, N., Ishii, T., Izumiyama, Y.: Ultrastructure
of 6-Aminonicotinamide-induced lesions in
the central nervous system of rats.
II. Alterations of the nervous suscepti-
bility with aging.
Acta Neuropathologica 49. 19-27 1980
- Hopkins, D.A., Niessen, L.W.: Substantia nigra pro-
jections to the reticular formation,
superior colliculus and central grey
in the rat, cat and monkey.
Neuroscience Letters 2, 253-259 (1976)

- Hornykiewicz,O.:Die topische Lokalisation und das Verhalten von Noradrenalin und Dopamin in der Substantia nigra des normalen und des Parkinson-kranken Menschen
Wien.klin.Wschr. 1963. 75. 309-312
- Jacob,H.:Über die diffuse Markdestruktion im Gefolge eines Hirnoedems.Diffuse Ödemnekrose des Hemisphärenmarks.
Z.ges. Neurol.Psych. 168, 382-395(1940)
- Kolkmann,F.W.,Okpara,R.A.: Über die Ultrastruktur der Striatumveränderungen bei der Natriumazid-Vergiftung der Ratte.
Virchows Arch.Path.Anat. Abt. A 349
179-194 (1.70)
- Kreutzberg,G.W.,Carlton,W.W.:Pathogenetic mechanism of experimentally-induced spongy degeneration.
Acta Neuropath.9. 175-184 (1967)
- Kehr,W.,Halbhübner,K.,Loos,D.,Herken,H.:Impaired dopamine function and muscular rigidity induced by 6-Aminonicotinamide in rats.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 304
317-319 (1978)
- Kim,S.U.,Wegener,B.S.:Neurotoxic effects of 6-Aminonicotinamide on cultures of central nervous tissue.
Acta Neuropathologica 26, 259-264 (1973)
- König,J.F.,Klippel,R.A.:The rat brain: a stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem . Williams& Wilkins, Baltimore (1963)
- Kaesser,H.E.; Motorik in: Klinische Pathophysiologie hrgs. von W.Siegenthaler
G.Thieme Verlag Stuttgart (1976)
- Lange,K.,Kolbe,H.,Keller,K.,Herken,H.: Der Kohlenhydratstoffwechsel des Gehirns nach Blockade des Pentose-Phosphat Weges durch 6-Aminonicotinsäureamid.
Hoppe Seylers Z-Physiologi .Chemie 351
1241-1252 (1970)

- Lampert, R.W., Schochet, S.S.: Electron microscopic observations on experimental spongy degeneration of the cerebellar white matter. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 27. 210-220 (1968)
- Loos, D., Halbhübner, K., Herken, H.: Lisuride, a potent drug in the treatment of muscular rigidity in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 300, 195-198 (1977)
- Lubarsch, O., Henke, F., Rössle, R.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie Band 13 Nervensystem Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
- Lee, L.A., Slater, P., Crossmann, A.R.: The role of the substantia nigra in a striatally evoked motor response in the rat: effects of intranigral drugs and lesions. *Neuroscience* Vol. 6 No. 3 359-366 (1981)
- Lierse, W.: Die Hirnkapillaren und ihre Glia. *Acta neuropath. Suppl.* IV, 40-52 (1963)
- Lierse, W.: Ultrastrukturelle Hirnveränderungen der Ratte nach Gaben von 3-Acetylpyridin. *Z. Zellforschung* 67. 86-95 (1965)
- Luse, S.A., Goldrings, S., O'Leary, J.L. et al.: Seizure activity due intravenous strychnine. *Arch. Neurol.* 11. 296-302 (1964)
- Matakas, F.: Färbemethoden und histochemische Reaktionen an Kunststoffdünnschnitten für lichtmikroskopische Untersuchungen. *Mikroskopie* 23. 337-344 (1968)
- Preston, R.J. et al.: Anatomy and physiology of substantia nigra and retrorubral neurons studied by extra- and intracellular recording and by horseradish peroxidase labeling. *Neuroscience* Vol. 6 No. 3 331-344 (1981)

- Poirier, L.J., Mc Geer, E.G. et al.: The effect of brain stem lesions on tyrosine and tryptophan hydroxylases in various structures of the telencephalon of the cat.
Brain Res. 1969, 14. 147-155
- Poirier, L.J., Singh, P. et al.: Effect of brain lesions on striatal monoamines in the cat.
Arch. Neurol. 1967. 17. 601-608
- Precht, W., Yoshida, M.: Blockage of caudate-evoked inhibition of neurons in the substantia nigra by picrotoxin.
Brain Res. 32. 229-233. 1971
- Racagni, G., Bruno, F., Cattabeni, F. et al.: Functional interaction between rat substantia nigra and striatum: GABA and dopamine interrelation.
Brain Res. 134. 1977. 353-358
- Raine et al. Brain Res. 27 (1971) 11-24
- Reynolds ES.: The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy.
J. Cell Biol. 17 : 208-212 (1963)
- Scarnati, E., Forchetti, C., Ciancarelli, G. et al.: Dopaminergic and non-dopaminergic neurons in substantia nigra: differential response to bromocriptine.
J. Neural Transmission 48, 297-303 (1980)
- Seitelberger, F.: The problem of status spongiosus.
In: Brain edema, 152-169. Eds.: Klatzo, Seitelberger. New York-Springer 1967
- Schneider, H.: Elektronenmikroskopische Befunde bei selektiven Läsionen der spinalen grauen Substanz. Untersuchungen am Modell der 6-Aminonikotinamid-Intoxikation und der temporären Ischaemie. Habilitationsschr. Fachber. Klin-Theoret. Med. FU Berlin 1971
- Schneider, H., Coper, H.: Morphologische Befunde am Zentralnervensystem der Ratte nach Vergiftung mit Antimetaboliten des Nicotinamids (6-AN und 3-Acetylpyridin) und einem Chinolinderivat (5-Nitro-8-Hydroxychinolin)
Arch. Psych. Nervenkr. 211, 138-154 (1968)

- Schneider, H., Cervos-Navarro, J.: Acute gliopathy in spinal cord and brain stem induced by 6-Aminonicotinamide.
Acta neuropath. 27 11-23 (1974)
- Spielmeyer, W.: Histopathologie des Nervensystems.
Berlin: Springer 1922
- Sternberg, S.S., Philips, F., S.: 6-Aminonicotinamide and acute degenerative changes in the central nervous system. Science 127, 644 (1958)
- Ungerstedt, U.: 6-Hydroxydopamin induced degeneration of central monoamine neurons
Europ. Jour. of Pharmacol. 5 (1968) 107-110
- Ungerstedt, U.: Stereotaxic Mapping of the monoamine pathway in the rat brain.
- Ungerstedt, U.: The role of dopamine as a neurotransmitter in the central and autonomic nervous system.
Acta endocrinologica Suppl. 216, 88
1978. 13 -26
- Ule, G.: Feinstruktur der spongiösen Dystrophie der grauen Substanz. Verh. Dtsch. Ges. Path. 52 142-155 (1969)
- Wolf, A., Cowen, D., Geller, L.M.: Structural and functional effects of 6-AN and other anti-metabolites on the central nervous system.
In: Proc. IV th Intern. Congr. Neuropath. Vol. III, 447-453. Ed. Jacob, H. Stuttgart Thieme 1962
- Wolff, J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Struktur und Gestalt von Astrozytenfortsätzen.
Z. Zellforschung 66. 811-828 (1965)
- Wolf, A., Cowen, D., Geller, L., M.: The effects of an anti-metabolite, 6-aminonicotinamide, on the central nervous system. Trans. Amer. neurol. Ass. 84, 140-145 (1959)
- Wünscher, W., Schober, W., Werner, L.: Architektonischer Atlas vom Hirnstamm der Ratte.
Leipzig: S. Hirzel 1965 .

Lebenslauf

Geboren: 24.8.1952 in Berlin

Vater: Eberhard Stellbaum Arzt

Mutter: Dr. Eva Stellbaum Ärztin

Schulbesuch:

1959-1963 Grundschule Dreilindenschule in
Berlin

1963-1973 Evangelisches Gymnasium zum Grauen
Kloster in Berlin

1973 Abitur

März 73 bis September 73 Technischer Hoch-
schulpraktikant AEG - Telefunken

WS 73/74 Maschinenbaustudium TU Berlin

1974/1975 Studium der Veterinärmedizin an
der FU Berlin

WS 75/76 bis SS 77 Medizinstudium an der
Universität des Saarlandes

Seit WS 77/78 Medizinstudium an der Freien
Universität Berlin

16.11.81 Bestehen des Staatsexamens in Berlin

Seit Juni 1980 verheiratet mit Martina
Jamm-Stellbaum mit der ich eine Tochter
(geb. 11.11.80) habe.

19.11.81 Approbation als Arzt

Dezember 81 bis Mai 82 Assistent in der
Praxis meiner Mutter.

Ab Oktober 1982 als praktischer Arzt in
Gemeinschaftspraxis mit meiner Mutter
niedergelassen.

